

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی

## **پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری تخصصی**

**موضوع :**

**بررسی شیوع پوکی استخوان و عوامل مؤثر در مردان مبتلا به  
بیماری انسدادی مزمن ریوی**

**استاد راهنما :**

**دکتر محمد علی زحل**

**اساتید مشاور :**

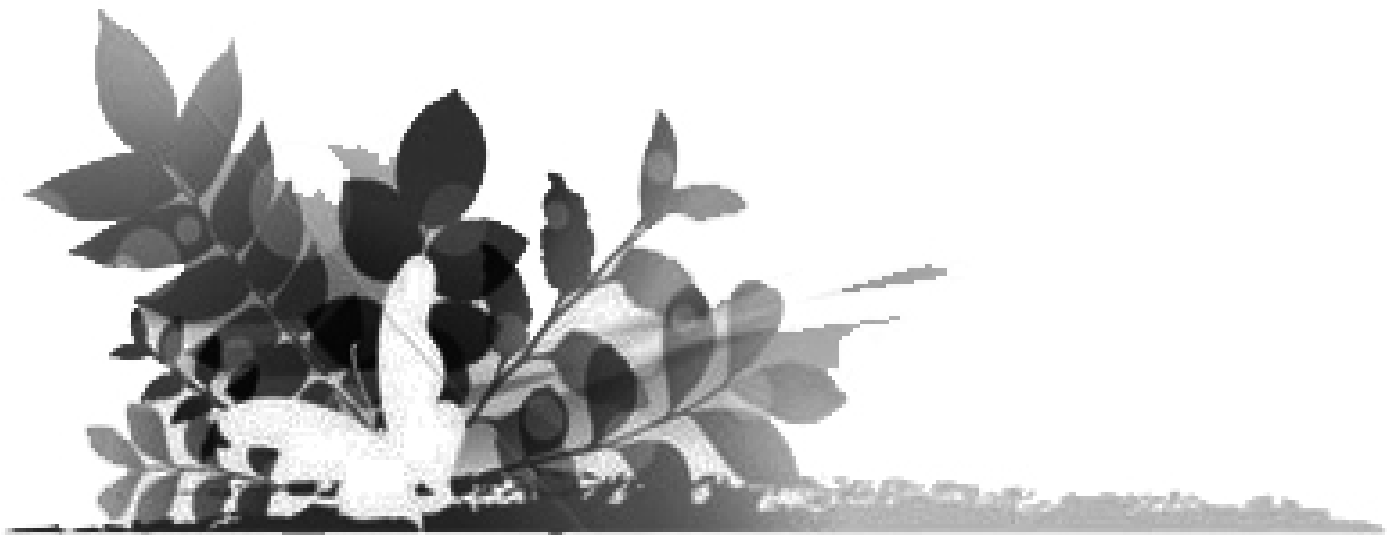
**دکتر مهناز عباسی و دکتر زهره یزدی**

**نگارش :**

**بنفشه عطاپور آسیابر**

**شماره پایان نامه: ۳۱۴**

**سال تحصیلی : ۹۲ - ۱۳۹۱**



با تشکر از:

جناب آقای دکتر محمد علی زحل

که همواره از راهنمایی‌های ارزنده‌شان بهره بسیار برده ام  
و در تمام مراحل این پژوهش صبورانه مرا یاری کردند.

و سرکار خانم دکتر مهناز عباسی و سرکار خانم دکتر زهره یزدی  
که در امر ارائه مشاوره زحمات فراوانی را متحمل شدند.  
و همه عزیزانی که در انجام این پژوهش نهایت همکاری را نمودند.

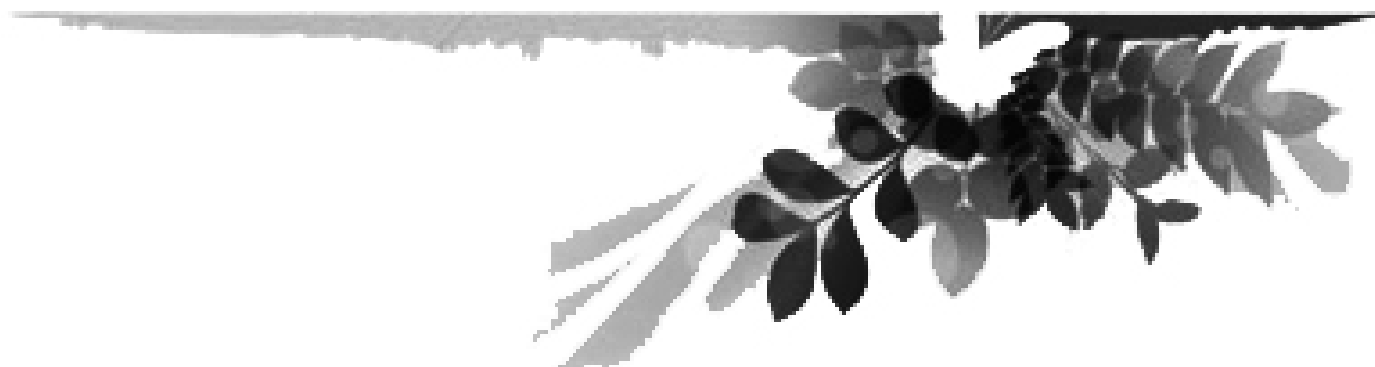


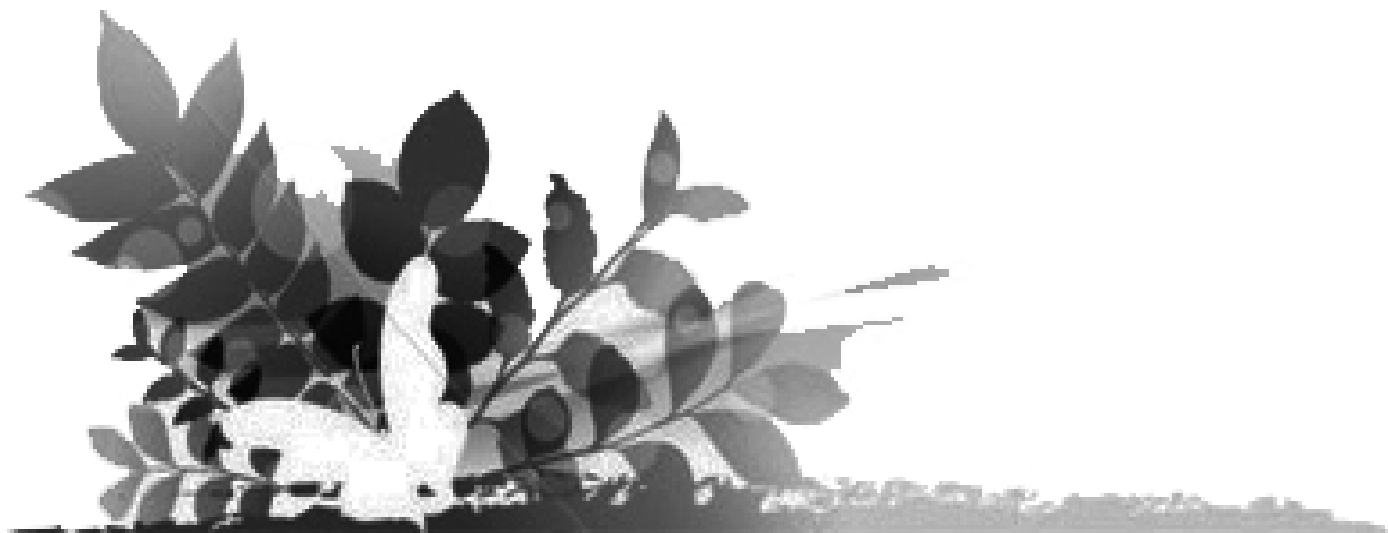


تقدیم به پدر و مادر عزیز م:

به پاس زحمتهای بی پایانشان از ابتدای

حضور م

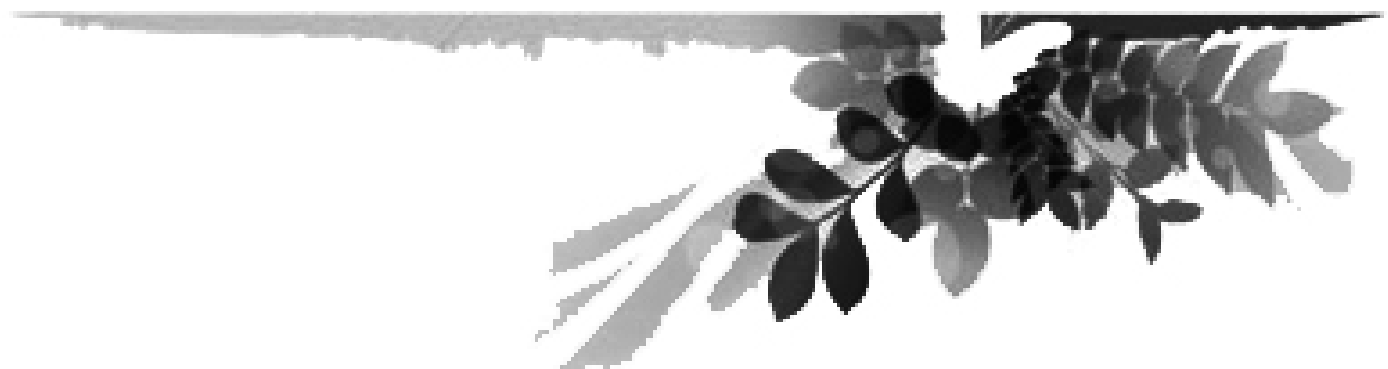


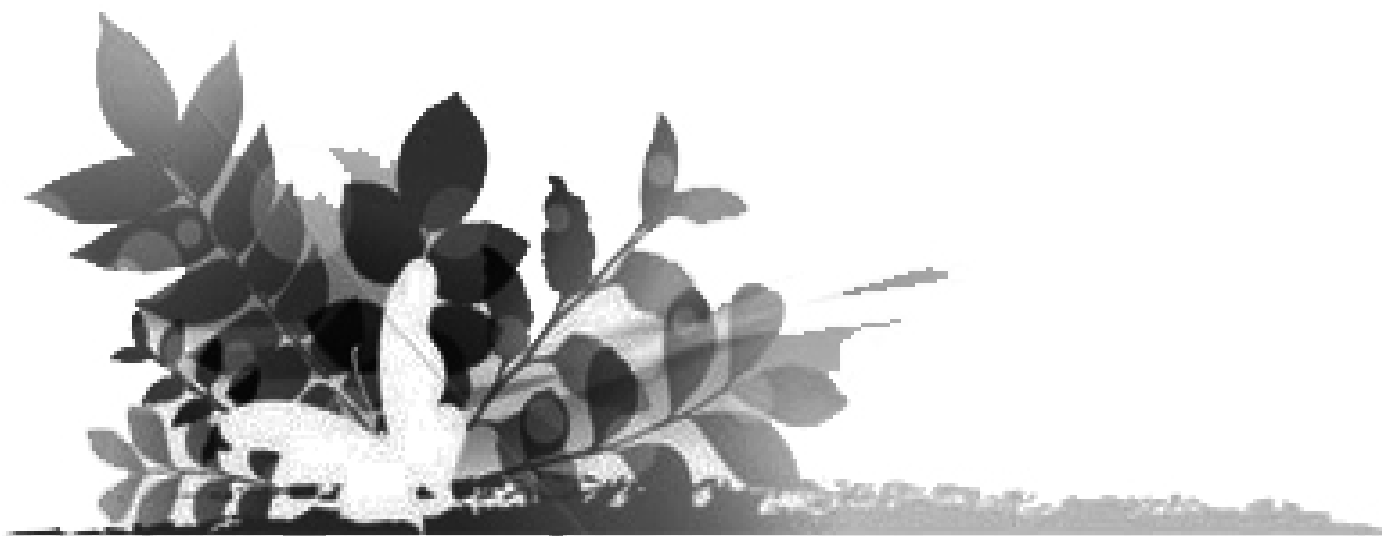


تقدیم به همسر م:

به خاطر همراهی همیشگی اش  
کسی که با بردباری بی مانندش بزرگترین  
پشتیبانم شد در پیمودن راه

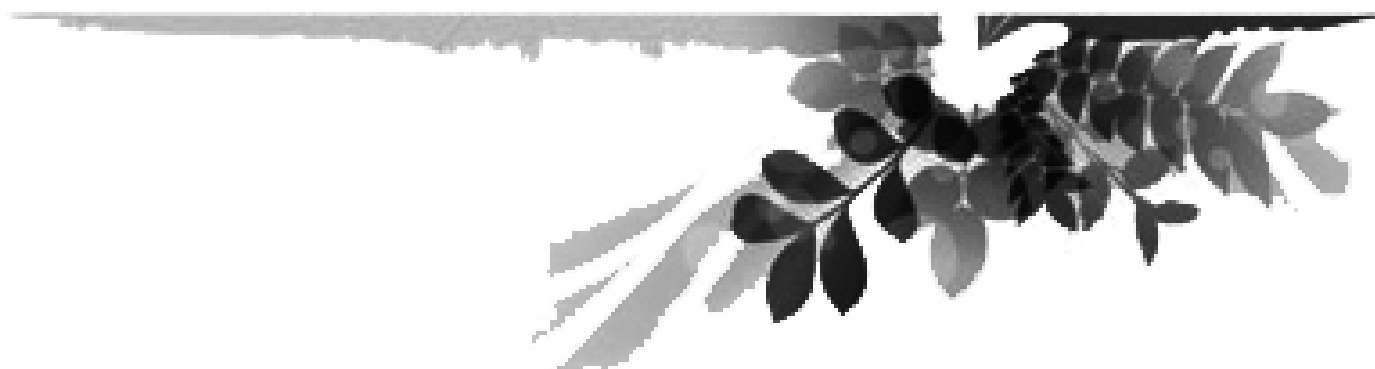
:





تقديم به پسر م سام:

به پاس لبخند و حضورش در بهار و شكوفایی  
زندگیم



## فهرست مطالب

چکیده	۱
فصل اول: مقدمه و بیان مسئله	۴
(۱-۱) مقدمه و بیان مسئله	۴
(۲-۱) کلیات	۶
(۱-۲-۱) بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) Chronic obstructive pulmonary disease	۶
(۱-۲-۱) اپیدمیولوژی و بار هزینه ای COPD	۷
(۲-۱-۲) اتیولوژی COPD	۸
(۳-۱-۲) پاتولوژی COPD	۸
(۴-۱-۲) پاتوژنسیس COPD	۹
(۵-۱-۲) COPD و اثرات سیستمیکی	۱۰
(۲-۲-۱) اوستوپوروز	۱۲
(۱-۲-۲-۱) تعریف پوکی استخوان	۱۲
(۲-۲-۲-۱) اتیولوژی اوستوپوروز	۱۵
(۳-۲-۲-۱) پاتولوژی اوستوپوروز	۱۵
(۴-۲-۲-۱) اوستوپوروز و سایر بیماریهای مزمن	۱۷
(۵-۲-۲-۱) نگاهی به شیوع بیماری پوکی استخوان در دنیا و ایران	۱۷
(۶-۲-۲-۱) ارتباط اوستوپوروز و COPD	۱۹
فصل دوم: مروری بر مطالعات	۲۲
فصل سوم: مواد و روش ها	۳۵
(۱-۳) هدف اصلی طرح	۳۵
(۲-۳) اهداف فرعی	۳۵
(۳-۳) اهداف کاربردی	۳۵

۳۶	۴-۳) فرضیه ها یا سؤال های پژوهش
۳۶	۵-۳) نوع مطالعه
۳۶	۶-۳) روش اجرا و طراحی تحقیق
۳۸	۷-۳) شرایط ورود به مطالعه
۳۸	۸-۳) شرایط خروج از مطالعه
۳۹	۹-۳) جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری
۴۰	۱۰-۳) روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها
۴۰	۱۱-۳) جدول متغیرها
۴۰	۱۲-۳) محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات
۴۳	<b>فصل چهارم: یافته ها</b>
۴۳	۱-۴) یافته های دموگرافیکی و توصیفی
۴۷	۲-۴) یافته های تحلیلی
۶۲	<b>فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری</b>
۶۲	۱-۵) بحث
۶۵	۲-۵) نتیجه گیری کلی
۶۵	۳-۵) پیشنهادات
۶۶	۶) منابع
۷۶	۷) ضمائم
۷۶	<b>Abstract</b>



## فهرست جداول

جدول ۱-۱: طبقه بندی BMD بر اساس WHO.....	۱۳
جدول ۲-۱: طبقه بندی BMD کل بدن بر اساس Boyanov.....	۱۳
جدول ۱-۴: نتایج توصیفی متغیرهای مورد بررسی.....	۴۶
جدول ۲-۴: توزیع فراوانی داروهای مورد استفاده بیماران مورد بررسی.....	۴۶
جدول ۳-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب میزان مصرف سیگار در.....	۴۸
جدول ۴-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب میزان مصرف سیگار در.....	۴۹
جدول ۵-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب میزان BMI.....	۴۹
جدول ۶-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب میزان BMI.....	۵۰
جدول ۷-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب میزان سن.....	۵۱
جدول ۸-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب میزان سن.....	۵۲
جدول ۹-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب شدت بیماری COPD.....	۵۳
جدول ۱۰-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب شدت بیماری COPD.....	۵۳
جدول ۱۱-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب مصرف کورتون استنشاقی.....	۵۴
جدول ۱۲-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب مصرف کورتون استنشاقی.....	۵۵
جدول ۱۳-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب مصرف بودزوناید.....	۵۶
جدول ۱۴-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب مصرف بودزوناید.....	۵۷
جدول ۱۵-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب شغل.....	۵۷
جدول ۱۶-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب شغل.....	۵۸

## فهرست اشکال و نمودارها

- شکل ۱-۱: ارتباط بین COPD، برآیند سیستمیکی و مشارکت بیماری‌ها..... ۱۰
- شکل ۲-۱: طبقه بندی شکستگی مهره..... ۱۵
- شکل ۳-۱: مکانسیم پاتوزنسیس اوستوپوروز..... ۱۷
- نمودار ۱-۴: توزیع فراوانی گروه‌های سنی بیماران مورد بررسی..... ۴۴
- نمودار ۲-۴: توزیع فراوانی شاخص توده بدن بیماران مورد بررسی بر اساس گروه بندی WHO..... ۴۵
- نمودار ۳-۴: اثر متقابل میزان ابتلا به پوکی استخوان در گردن فمور و میزان BMI..... ۵۱
- نمودار ۴-۴: اثر متقابل میزان ابتلا به بیماری پوکی استخوان در گردن فمور و شدت بیماری COPD..... ۵۴

## چکیده:

**زمینه و هدف:** بیماری پوکی استخوان، یک مشکل مهم در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه است. نتیجه پوکی استخوان، شکستگی می باشد که باعث شرایط بدتر زندگی در این بیماران می گردد. در تعدادی مطالعه، رابطه بین این دو بیماری اثبات گردیده است. هدف از این مطالعه، تعیین شیوع بیماری پوکی استخوان در بیماران مرد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه است.

**مواد و روش کار:** این مطالعه به صورت مقطعی روی ۹۰ بیمار مبتلا به COPD انجام شد. ابتدا پرسشنامه مربوط به اطلاعات مشخصات فردی در مورد سن، شغل، تاریخچه پزشکی، قد، وزن، میزان مصرف سیگار و گلوکورتیکوئید تکمیل شد. سپس حجم ها و عملکرد ریوی بیماران توسط دستگاه اسپرومتری Chest سنجیده شد و گروه بندی بیماران طبق معیارهای شدت بیماری براساس طبقه بندی جهانی بیماری مزمن انسدادی ریه (GOLD) انجام شد. تراکم استخوان از طریق روش Dual Energy Xray Absorbption یا به طور اختصاصی DEXA در دو نقطه فقرات کمری و مفصل ران اندازه گیری گردید و از روش T-Score جهت تعیین میزان پوکی استخوان استفاده گردید.

**یافته ها:** میانگین سن بیماران مورد بررسی  $69 \pm 6$  سال بود. متوسط شاخص توده بدن (BMI)  $22/2 \pm 4/17$  کیلوگرم بر متر مربع بود. در این میان، ۶۴ درصد افراد دارای شاخص توده بدن نرمال بوده و ۲۲/۵ درصد نیز فقط دارای اضافه وزن بودند. بیماران از نظر ابتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی ۱۵/۷ درصد GOLD II، ۳۰/۳ درصد GOLD III و ۳۴/۸ درصد آنها نیز GOLD IV بودند. میانگین BMC فقرات کمری  $60/3 \pm 12/4$  گرم و میانگین BMC گردن فمور  $3/8 \pm 0/78$  گرم بدست آمد. میانگین BMD فقرات کمری  $0/85 \pm 0/15$  گرم بر سانتی متر مربع و میانگین BMD گردن فمور  $0/7 \pm 0/12$  گرم بر سانتی متر

مربع بدست آمد. از نظر نمره T اسپینال، ۴۶/۱ درصد بیماران مبتلا به اوستوپوروز بوده و ۳۳/۷ درصد بیماران نیز استئوپنی داشتند. ۲۰/۲ درصد بیماران نیز نرمال بودند. از نظر نمره T گردن فمور، ۴۴/۹ درصد بیماران مبتلا به اوستوپوروز بوده و ۳۱/۵ درصد بیماران نیز استئوپنی داشتند. ۲۳/۶ درصد بیماران نیز نرمال بودند. ارتباط بین میزان مصرف سیگار (Pack year)، BMI، سن، شدت های مختلف بیماری COPD، مصرف کورتون استنشاقی، مصرف بودزوناید و نوع شغل با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری معنی داری نبود. بین میزان BMI، شدت های مختلف بیماری COPD، کورتیکواستروئید خوراکی با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور، ارتباط معنی داری بدست آمد

**نتیجه گیری:** تعیین پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور دارای دقت بالای تشخیصی بوده و پیشنهاد می گردد از DEXA در این ناحیه جهت کاهش هزینه های درمانی استفاده گردد. به منظور جلوگیری از کاهش میزان تراکم استخوان، از کورتون استنشاقی به طور مرتب استفاده گردد تا میزان حملات بیماری و استفاده از کورتون خوراکی کاهش یابد.

**کلید واژه:** پوکی استخوان، COPD، BMI، BMC، BMD



# فصل اول

## مقدمه و بیان مسئله



## فصل اول: مقدمه و بیان مسئله

### ۱-۱) مقدمه و بیان مسئله

پوکی استخوان (استئوپوروز) یک بیماری اسکلتی سیستمیک است که مشخصه آن کاهش بافت استخوانی در سطح ریزاختاری و در نتیجه کاهش توده استخوان و بنابراین بالا رفتن خطر شکستگی است. شکستگی‌های ناشی از استئوپوروز باعث علائم و عوارض بسیاری می‌شوند و بار اقتصادی زیادی به جامعه تحمیل می‌کنند. حالت پیش بالینی استئوپوروز، استئوپنی نامیده می‌شود. استئوپوروز به طور شایع در زنان پس از یائسگی و در افراد مسن و در بیماری‌های مزمن یا در برخی درمان‌های دارویی دیده می‌شود. اغلب بیماران شناخته شده COPD سن بالای ۵۰ سال دارند، ۲۰ تا ۳۰ سال سیگار کشیده‌اند و سبک زندگی‌شان به دلیل تنگی نفس و محدودیت فعالیت فیزیکی را تغییر داده‌اند.

درمان با کورتون در بیماران مبتلا به COPD به منظور بهبود بیماری انسدادی ریوی تجویز می‌شود و شواهد نشان می‌دهد که این درمان نه تنها در بهبود بیماری مفید بوده است بلکه نجات‌بخش جان بیمار نیز بوده است. مصرف خوراکی یا استنشاقی کورتون اثر منفی قابل توجهی روی دانسیته استخوانی دارد.

مصرف سیگار یک فاکتور غیرمستقل در ایجاد پوکی استخوان است و همراه با افزایش میزان شکستگی در ستون مهره‌ها (۲ تا ۳ برابر) و مفصل ران (۱/۷ برابر) می‌باشد. در افراد سیگاری دانسیته استخوانی از طریق کاهش وزن و کاهش باز جذب کلسیم از روده کاهش می‌یابد. در بیماران مبتلا به COPD ارتباط قوی بین اندکس‌های توده عضلانی و افت دانسیته استخوانی دیده شده است که احتمالاً به دلیل مکانیزم پروتئولیتیک این بیماری است.

برای تشخیص این بیماری هیچ تست قطعی وجود ندارد و براساس ترکیبی از تاریخچه، معاینه بالینی و شواهد اسپرومتری تأیید می‌شود. این بیماران حتی اگر تحت درمان با کورتون نباشند، ریسک پیشرفت به

سمت استئوپروز در آنها زیاد است که احتمالاً به دلیل کاهش فعالیت فیزیکی، کمبودهای تغذیه‌ای، کاهش BMI، کاهش تماس با نور خورشید و در زمینه افزایش کاتابولیسم بر اثر التهاب مزمن است. بیمارانی که به COPD شدید مبتلا بوده‌اند ریسک پیشرفت به سمت پوکی استخوان در آنها دو برابر بوده است. بالا بودن ریسک شکستگی متعاقب استئوپروزیز و بار مالی، اجتماعی، و فردی ناشی از آن در بیماران مبتلا به COPD و عدم وجود مطالعات گسترده در این خصوص و نیز با عنایت به آمار قابل توجه بیماران مبتلا به COPD در کشورمان ما را جهت بررسی در این خصوص ترغیب نمود.

## (۲-۱) کلیات:

### (۱-۲-۱) بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) Chronic obstructive pulmonary disease

بیماری مزمن انسدادی ریه، بیماری است که در آن انسداد پیشرونده مجاری تنفسی به صورت برگشتناپذیر است. انسداد راه هوایی و تنگی منتشر در تمامی راه‌های هوایی وجود داشته که مقاومت در برابر عبور هوا را بالا می‌برد (۱). علاوه بر این، برخی از عوامل خارجی بر میزان شدت آن اثرات قابل توجهی دارند. درجه انسداد ریوی و میزان جریان هوا در COPD توسط اسپرومتری اندازه‌گیری شده و بر اساس استراتژی جهانی تشخیص، Management and Prevention of COPD (GOLD) طبقه‌بندی می‌شود (جدول ۱-۱) (۱). این طبقه‌بندی با استفاده از اندازه‌گیری حجم بازدمی اجباری در ۱ ثانیه<sup>۱</sup> (FEV1) انجام گرفته و در بیماران به صورت FEV1% نشان داده می‌شود. علامت مشخص COPD عبارتند از تنگی نفس پیشرونده، سرفه و تولید خلط.

جدول ۱-۱: طبقه‌بندی COPD بر اساس پست برونکودیلاتور

طبقه	شدت	اسپیرومتری
GOLD I	خفیف	FEV1/FVC < 0.7      FEV1 ≥ 80% predicted
GOLD II	متوسط	FEV1/FVC < 0.7      50% ≤ FEV1 < 80% predicted
GOLD III	شدید	FEV1/FVC < 0.7      30% ≤ FEV1 < 50% predicted
GOLD IV	خیلی شدید	FEV1 < 30% predicted or FEV1 < 50% respiratory failure*

\*Respiratory failure: arterial partial pressure of oxygen < 8.0 kPa (60 mm Hg) with or without arterial partial pressure of carbondioxide > 6.7 kPa (50 mm Hg) while breathing air at sea level. Rabe e.a. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(6):532-555.

<sup>1</sup>. forced expiratory volume



## ۱-۲-۱) اپیدمیولوژی و بار هزینه‌ای COPD

COPD یکی از مشکلات بزرگ سلامت جامعه بوده که هزینه‌های زیادی را به جامعه تحمیل می‌نماید. شیوع جهانی این بیماری ۱۰٪ افراد بالای ۴۰ سال می‌باشد (۳ و ۲). بیماری COPD دوازدهمین عامل در DALYS<sup>۲</sup> (disability-adjusted life years) در سال ۱۹۹۰ معرفی شده است که انتظار می‌رود در سال ۲۰۲۰ این بیماری در رتبه پنجم در عامل DALYS قرار گیرد. این بیماری چهارمین علت مرگ و میر در ایالات متحده بوده و سالانه صد هزار نفر را به کام مرگ می‌کشاند. در هلند این بیماری بعد از بیماری‌های عروق کرونر، اختلالات اضطرابی، وقایع عروقی مغزی و افسردگی، در رتبه پنجم عامل مرگ و میر قرار دارد (۴). متوسط روزهای بستری در این بیماری ۱۱ روز بوده و میزان هزینه‌های بستری، هزینه دارویی و مراقبت در منزل در این بیماری به ترتیب ۲۷٪، ۲۲٪ و ۱۹٪ هزینه‌های بهداشتی جامعه می‌باشد (۶).

در سال ۱۹۹۰، COPD به عنوان ششمین عامل مرگ و میر در جهان معرفی شده است که انتظار می‌رود در سال ۲۰۲۰ این عامل در رتبه سوم عوامل مرگ و میر در جهان قرار گیرد (۳). مهمترین عامل مرگ در بیماران مبتلا به COPD عبارتند از مشکلات تنفسی، بیماری‌های قلبی و عروقی، و سرطان ریه (۸). به عنوان مثال McGarvey (۲۰۰۷) نشان داد که در ۹۱۱ بیمار مبتلا به COPD فوت شده، ۳۵٪ در اثر علل تنفسی، ۲۶٪ در اثر بیماری‌های قلبی و عروقی و ۲۶٪ در اثر سرطان بوده است (۹). علاوه بر بار قابل توجهی که COPD بر جامعه تحمیل می‌نماید، تاثیر بالایی نیز بر خود بیمار دارد. بیماران COPD از نظر فیزیکی فعالیت کمتری داشته و اغلب دارای نمرات بالای اضطراب و افسردگی می‌باشند. این امر می‌تواند منجر به انزوای اجتماعی آنها شده که به نوبه خود می‌تواند مشکلات فوق را دوچندان نماید (۱۰، ۱۱ و ۱۲).

<sup>۲</sup> . تعداد سال‌های از دست رفته عمر یک فرد در اثر بیماری، ناتوانی و از کار افتادگی و یا مرگ زود به هنگام

### ۲-۱-۲-۱) اتیولوژی COPD

مهمترین فاکتور ریسک برای COPD، مصرف دخانیات می‌باشد. ۲۰-۱۵ درصد افراد سیگاری و بیش از ۵۰٪ افراد سیگاری مسن (بالتر از ۷۵ سال سن) مبتلا به COPD خواهند بود (۱۳). بنابراین در این مورد به همان اندازه که سن افراد حساس می‌باشد، مصرف سیگار نیز از حساسیت ویژه‌ای برخوردار است. همچنین قرار گرفتن در محیط توأم با مصرف دخانیات، باعث افزایش ریسک COPD می‌گردد (۱۴). علاوه بر دود سیگار، مشاغل توأم با دود و گرد و غبار و مواد شیمیایی، چه در محیط بسته و چه در محیط باز، باعث افزایش ریسک COPD می‌گردد (۱).

یکی از عوامل ریسک ژنتیکی شناخته شده در ابتلا به بیماری COPD، فقدان  $\alpha$ -1 antitrypsin می‌باشد. علاوه بر این ژن، ژن‌های دیگری نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج مطالعات این ارتباطات ژنتیکی متناقض بوده بنابر این ژن‌های دیگری تا به حال شناسایی نشده است (۱۵). عفونت‌های دستگاه تنفسی در دوران کودکی ممکن است منجر به تغییراتی در پاسخ و یا برونشکتازی راه هوایی گردد که این امر به نوبه خود میزان ریسک ابتلا به COPD را افزایش می‌دهد (۱۶).

### ۳-۱-۲-۱) پاتولوژی COPD

تغییرات پاتولوژیکی در COPD در راه‌های هوایی پروگزیمال و پریفرال (محیطی)، پارانشیم و عروق ریه قرار دارد (۱۷). این تغییرات پاتولوژیک شامل التهاب مزمن همراه با افزایش در انواع مختلف سلول‌های التهابی در بخش‌های مختلف ریه می‌باشد. به عنوان مثال، افزایش تعداد ماکروفاژها، لنفوسیت‌های  $CD8 + T$  و لنفوسیت‌های  $B$ ، افزایش تعداد سلول‌های جامی اپیتلیالی (epithelial goblet cell) متاپلازی سلول‌های سنگفرشی و بزرگ شدن غدد سابموکوزال در دیواره راه هوایی مرکزی دیده می‌شود (۱۸)، در حالی که

افزایش تعداد ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B و ماست سل‌ها در راه‌های هوایی پریفرال دیده می‌شود (۱۹). علاوه بر این، به دلیل مصدومیت و بازسازی مکرر، تغییرات ساختاری در راه‌های هوایی رخ می‌دهد. این تغییرات ساختاری عبارتند از ضخیم شدن دیواره راه هوایی همراه با افزایش اجزای ماتریکس خارج سلولی (۲۰) و توده عضلانی صاف (۲۱ و ۲۲)، فیبروز peribronchial و باریک شدن راه هوایی (۱۷).

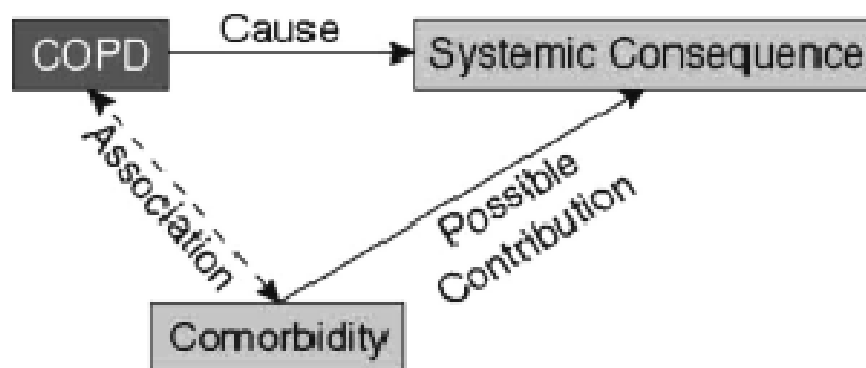
### ۴-۱-۲-۱) پاتوژنسیس COPD

واکنش التهابی غیر طبیعی، نقش مهمی را در پاتوژنسیس COPD ایفا می‌کند. این واکنش می‌تواند به صدمه پروتئولیتیک به ماتریکس خارج سلولی، درگیر ساختن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها منجر شود. همچنین این واکنش باعث بروز آمفیزم می‌گردد (۲۳ و ۲۴). یکی دیگر از اجزای پاتوژنسیس بیماری، فعال شدن واکنش ایمنی سازگاری (adaptive immune response) در ریه است (۱۷؛ ۲۵-۲۷). این واکنش توسط سلول‌های دندریتیک و همچنین لنفوسیت‌های T و B تقویت می‌شود. در واقع، در توسعه COPD، چندین سری مکانیسم در ۳ مرحله اتفاق می‌افتد (۲۸). در مرحله ۱، واکنش ایمنی به دود سیگار همراه با سلول‌های دندریتیک نابالغ می‌باشد. در مرحله ۲ سلول‌های دندریتیک بالغ شده و به سلول‌های T در غدد لنفاوی، آنتی ژن مهیا می‌نماید. در مرحله ۳، التهاب ایمنی سازگاری منجر به نکروز و آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال شده که در نهایت منجر به تخریب سلول‌های اپیتلیالی و ریه می‌گردد. راه‌یابی از یک مرحله به مرحله بعدی، به افزایش عملکرد سلول‌های دندریتیک، استعداد ژنتیکی و نارسایی ایمنی بستگی دارد. Polverino و همکارانش با بروز افزایش یافته فاکتور فعال سلول‌های B متعلق به خانواده فاکتور نکروز تومور (BAFF) در پریفرال ریه بیماران مبتلا به COPD مواجه شدند (۲۹). از آنجا که این بروز در ماکروفاژها و فولیکول‌های لنفاوی BAFF بالاست، ممکن است یک موقعیت میان پاسخ ایمنی و سازگاری در COPD را ایجاد کند.

التهاب در ریه در تمام شاخه‌های تراکوبرانشیال یافت می‌شود. علاوه بر این، شواهد زیادی از التهاب سیستمیک مزمن در COPD وجود دارد (۳۰).

### ۵-۱-۲-۱ COPD و اثرات سیستمیکی

علاوه بر اثرات ریوی، COPD عوارض سیستمیک قابل توجهی را ایجاد می‌کند که در دستورالعمل GOLD گنجانیده شده است (۱). تشخیص بیماری حاصل از اثرات سیستمیک COPD مشکل می‌باشد زیرا هیچ تعریف جامعی در این زمینه وجود ندارد. به عنوان یک تعریف کاربردی می‌توان گفت که بیماری‌هایی که با COPD ارتباط داشته و دارای ریسک فاکتور مشترک می‌باشند که اثرات سیستمیک، پیامدهای مستقیم خود بیماری با یک رابطه علت و معلول معین می‌گردد (۳۳). با این وجود، اختلالاتی مانند پوکی استخوان در افراد مبتلا به COPD می‌تواند در اثر مشترک بودن ریسک فاکتور و یا در نتیجه یک رابطه علت و معلولی سیستمیکی ایجاد گردد. علاوه بر این، مشارکت چند بیماری می‌تواند منجر به یک نتیجه سیستمیک در COPD گردد (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: ارتباط بین COPD، برآیند سیستمیکی و مشارکت بیماری‌ها

Decramer and colleagues, Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008;5:235-256

Mapel و همکاران اطلاعات موجود در بانک اطلاعاتی کلیه بیماران مبتلا به COPD را در مکزیک مورد بررسی قرار دادند (۳۴). COPD بر اساس نهمین ویرایش طبقه بندی بین المللی بانک اطلاعاتی<sup>۳</sup> (ICD-9) تعریف گردیده است که کد 491.x برای برونشیت های مزمن، کد 492.x برای امفیزما و کد 496.x برای COPD ایدیوپاتیک در نظر گرفته شده است. آنها به طور به تعداد متوسط ۳/۷ بیماری همراه در بیماران مبتلا به COPD پیدا کردند که این مقدار در افراد شاهد ۲ بود که اضطراب و افسردگی (۳۵ و ۳۶)، سندرم متابولیک (۳۷)، بیماری قلبی (۳۴)، کاهش توده عضلانی (۳۸)، تصلب شراین (۳۹) و اوستوپوروز (۴۰) از جمله این بیماری ها است. شش بیماری همراه که ۸۹٪ از فراوانی بیماری های همراه را به خود اختصاص داده بود عبارت بودند از: فشار خون بالا، اختلالات لیپوپروتئین ها، دیابت، بیماری های قلبی عروقی، بیماری قلبی مزمن و اوستوپوروز (۴۱).

بیماری های همراه مانند بیماری قلبی عروقی، افسردگی، اوستوپوروز و سرطان ریه، تأثیر COPD را افزایش می دهد. میزان مرگ و میر مبتلایان COPD با این بیماری های همراه بالا است (۸). در واقع وجود بیماری COPD توأم با یک یا چند بیماری همراه، نسبت مرگ و میر را افزایش می دهد (۴۲). ارتباط بین بیماری های همراه یا سیستمیک و COPD پیچیده بوده و هنوز به طور کامل مشخص نشده است. بنابر این نمی توان پیش بینی کرد که کدام زیر گروه از بیماران مبتلا به COPD، مبتلا به یک یا چند بیماری همراه خواهند شد.

در این تحقیق تأثیر و رابطه بیماری COPD با اوستوپوروز مورد مطالعه قرار گرفته است.

---

<sup>3</sup>. International Classification of Diseases Ninth revision

## ۱-۲-۲-۱) اوستوپوروز

### ۱-۲-۲-۱) تعریف پوکی استخوان

پوکی استخوان یک بیماری سیستمیک اسکلتی با کاهش تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) یا تخریب ساختار میکروسکوپی استخوان (microarchitecture) است که موجب افزایش شکنندگی استخوان می‌شود (۴۵).

استاندارد طلایی برای تشخیص پوکی استخوان، جذب سنجی انرژی دوگانه (dual energy absorptiometry, DXA) است (۴۵). با استفاده از این روش میزان مواد معدنی در منطقه اسکن شده استخوان بر حسب گرم اندازه گیری می‌شود سپس این مقدار به مساحت اسکن شده بر حسب سانتی متر مربع تقسیم شده که به عدد حاصل تراکم مواد معدنی استخوان (bone mineral density, BMD) گفته می‌شود. نمره BMD بیماران به صورت نمره T (T score) نشان داده می‌شود. نمره T از نسبت اختلاف میانگین BMD بیماران و BMD جمعیت جوان (شاهد) به انحراف معیار BMD جمعیت جوان بدست می‌آید (رابطه ۱). نمره BMD به صورت نمره Z (Z score) نیز بیان می‌شود که نتایج افراد را با جمعیتی که از لحاظ سنی، جنس و نژاد یکسان می‌باشند (رابطه ۲)، مقایسه می‌کنند (۴۵).

$$\text{رابطه (۱)} \quad \text{نمره T} = \frac{\text{متوسط BMD افراد جوان - BMD اندازه گیری شده}}{\text{انحراف معیار BMD افراد جوان}}$$

$$\text{رابطه (۲)} \quad \text{نمره Z} = \frac{\text{متوسط BMD افراد هم‌سن - BMD اندازه گیری شده}}{\text{انحراف معیار BMD افراد هم‌سن}}$$

تعریف پوکی استخوان WHO بر اساس نمره T می‌باشد (جدول ۱-۱) (۴۵). BMD در قسمت‌های مختلف اسکلتی اندازه گیری می‌شود و در این بین بررسی در ناحیه لگن، فقرات کمری و کل بدن بیشترین کاربرد را دارد. اندازه گیری BMD بهترین فاکتور پیش بینی کننده احتمالی شکستگی استخوان در همان محل است (۴۶). توصیه WHO، اندازه گیری BMD در لگن می‌باشد (۴۵)، در حالی که توصیه جامعه بین المللی دانسیتومتری کلینیکی بر اندازه گیری BMD در فقرات کمری و لگن به طور توأم می‌باشد. تشخیص پوکی استخوان بر اساس حداقل نمره T در تمام قسمت‌های اسکلتی اندازه گیری شده خواهد بود (۴۷). در مورد اسکن DXA، کل بدن برای اوستوپوروز و استئوپنی باید مقادیر حاصله بر اساس معیار Boyanov جهت افزایش حساسیت و ویژگی آزمون طبقه بندی گردد (جدول ۱-۲) (۴۸).

جدول ۱-۱: طبقه بندی BMD بر اساس WHO

نمره T	شرح	طبقه
نمره $T \geq -1$	مقدار BMD به اندازه یک انحراف معیار بالاتر یا پایین تر از میانگین (شاهد)	نرمال
نمره $-1 < T \leq -2/5$	مقدار BMD به اندازه یک انحراف معیار بالاتر یا $2/5$ انحراف معیار پایین تر از میانگین (شاهد)	استئوپنی
نمره $T \leq -2/5$	مقدار BMD به اندازه $2/5$ انحراف معیار یا بالاتر از میانگین (شاهد)	اوستوپوروز
نمره $T \leq -2/5$	مقدار BMD به اندازه $2/5$ انحراف معیار یا بالاتر از میانگین (شاهد) همراه با یک یا چند مورد شکستگی	اوستوپوروز شدید

جدول ۱-۲: طبقه بندی BMD کل بدن بر اساس Boyanov

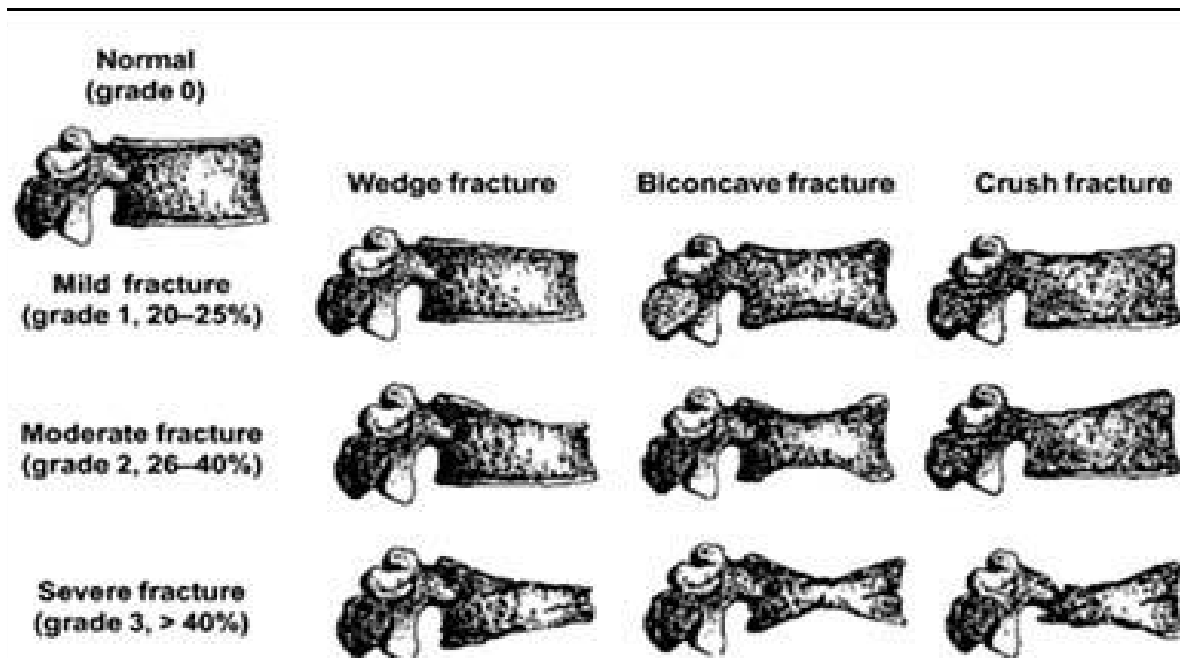
نمره $T < -0/9$	نرمال
نمره $-0/9 < T \leq -2/35$	استئوپنی
نمره $T \leq -2/35$	اوستوپوروز

Boyanov, Br J Radiol 2008; 81(968):637-642

لازم به ذکر است که اسکن DXA، تنها BMD را اندازه گیری می‌کند، با این حال، بر اساس مطالعات انجام شده، اوستوپوروز نه تنها بر اساس کاهش BMD تعیین می‌شود بلکه بر اساس تخریب ساختار میکروسکوپی استخوان نیز مشخص می‌شود. این مورد توسط اسکن DXA قابل بررسی و اندازه گیری نمی‌-

باشد. شکستگی‌های ظریف نتیجه اوستئوپوروز است که می‌تواند در اثر کاهش BMD، تخریب ساختار میکروسکوپی استخوان و یا هر دو باشد.

یک راه غیر مستقیم برای ارزیابی تخریب ساختار میکروسکوپی استخوان عبارتست از سابقه شکستگی مهره بدون ترومای قوی در گذشته است. ناهنجاری‌های مهره‌ها را می‌توان بر اساس تصاویر اشعه X فقرات کمری با استفاده از روش مورفومتریک Genant (۴۹) ارزیابی نمود. در این روش ارتفاع قدامی، میانی و خلفی مهره اندازه‌گیری می‌شود. این اندازه‌ها با یکدیگر و با مهره بالایی و پایینی مقایسه می‌شود. شکستگی‌ها را می‌توان بدین شرح درجه بندی نمود: درجه ۱ (۲۰-۲۵٪ کاهش در ارتفاع قدامی، میانی و یا خلفی مهره و کاهش ۱۰-۲۰٪ محیط فقرات کمری)، درجه ۲ (۲۵-۴۰٪ کاهش در ارتفاع و ۲۰-۴۰٪ کاهش در محیط فقرات کمری) و درجه ۳ ( $\leq 40\%$  کاهش در ارتفاع). علاوه بر این، شکستگی را می‌توان با توجه به شکل آنها طبقه بندی می‌شود: wedge (کاهش ارتفاع قدامی مهره)، biconcave (کاهش در ارتفاع میانی مهره‌ها) و crush (کاهش در ارتفاع خلفی مهره‌ها) (شکل ۱-۲):



شکل ۱-۲: طبقه بندی شکستگی مهره



بر اساس گزارش WHO، ۷۵ میلیون انسان اروپایی، ژاپنی و آمریکایی مبتلا به اوستوپوروز می‌باشند (۴۵). ریسک مدت زمان زندگی (lifetime risk) برای شکستگی اوستوپوروز، ۴۰٪ تخمین زده شده است که این مقدار مشابه بیماری‌های قلبی عروقی است (۴۵). علاوه بر این، اوستوپوروز باعث کاهش قد، درد پشت و کاهش کیفیت زندگی می‌شود (۴۵). همچنین، مرگ و میر پس از شکستگی افزایش می‌یابد به عنوان مثال ریسک مرگ در اولین هفته بعد از شکستگی بیش از ده برابر افزایش می‌یابد (۵۳).

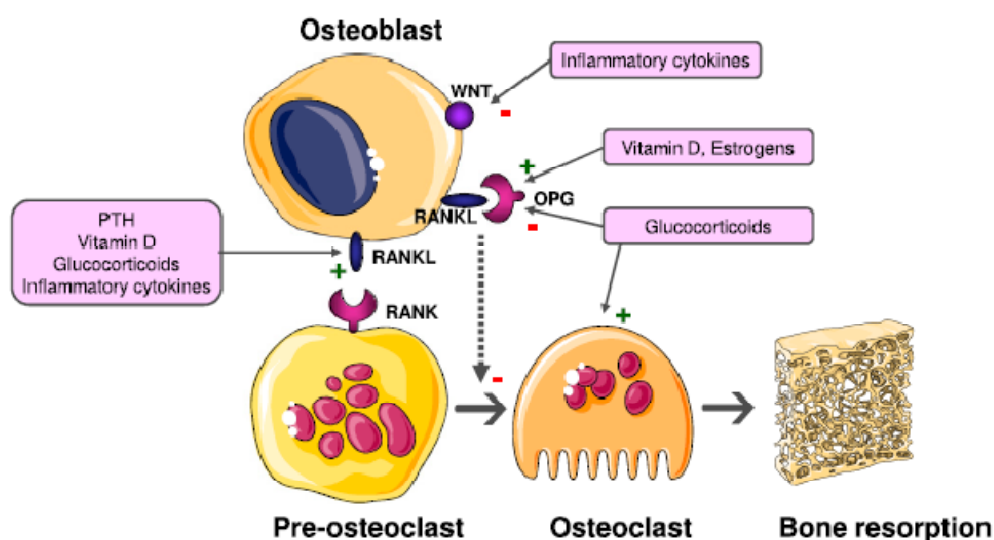
#### ۱-۲-۲) اتیولوژی اوستوپوروز

ریسک اوستوپوروز و شکستگی‌های ناشی از آن با افزایش سن، شاخص توده بدنی کم، سابقه شکستگی قبل از ۵۰ سالگی، سابقه شکستگی در پدر و مادر با یک شکستگی، سیگار کشیدن، مصرف بیشتر از ۳ واحد الکل در روز، عدم تحرک، استفاده از کورتون و آرتريت روماتوئید افزایش می‌یابد (۴۵).

#### ۱-۲-۳) پاتولوژی اوستوپوروز

استخوان به طور مداوم در حال بازسازی است. این بازسازی از روی سطح استخوان آغاز می‌شود، سلول‌های آستر (ماتریکس) به سایتوکاین‌های موضعی و سیستمیک و هورمون‌ها واکنش نشان می‌دهند. بازسازی استخوان نتیجه عمل هماهنگ بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها و تشکیل استخوان توسط استئوبلاست‌ها است. تمایز استئوکلاست در اثر متقابل با سلولهای استئوبلاست انجام می‌گیرد. در این تعامل، گیرنده فاکتور هسته‌ای کاپا B (RANK) توسط اتصالات استئوکلاست‌های متصل به لیگاند تحریک شده (RANKL) فعال می‌شود (شکل ۱-۳). باند RANKL-RANK باعث تمایز و فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شود. در مراحل اولیه از مسیر انتقال سیگنال ناشی از RANK، عوامل همراه با گیرنده عامل نکروز تومور

(TRAF) نقش مهمی را ایفا می‌کنند. پروتئین TRAF ممکن است با انتقال سیگنال RANK به اهداف پایین دست (از جمله فاکتور هسته ای کاپا B) عمل کنند. استئوبلاستها osteoprotegerin (OPG) ترشح می‌کند که به RANKL متصل شده در نتیجه از اتصال RANKL- RANK جلوگیری می‌کند (۵۵). بنابراین، OPG به عنوان یک گیرنده طعمه طبیعی عمل می‌کند. در واقع، OPG مانع از دست رفتن استخوان در اوستوپوروز پس از یائسگی می‌شود. پیام‌های منشاء گرفته از Wnt نقش مهمی در تشکیل استخوان توسط استئوبلاست-های فعال ایفا می‌کند (۵۶ و ۵۷). در صورت افزایش بازسازی استخوان، خطر ابتلا به شکستگی با توجه به عوامل متعددی افزایش می‌یابد. در ابتدا، استحکام استخوان کاهش می‌یابد زیرا با استخوان با تراکم کمتر و تازه، جایگزین می‌گردد (۵۸). ثانیاً، شکنندگی استخوان به دلیل بلوغ ناقص کلاژن به عنوان یک عامل ایجاد ارتباط متقابل بین فیبرهای کلاژن مجاور، افزایش می‌یابد (۵۹). در نهایت، قسمت تحلیل یافته به طور موقت لخت باقی می‌ماند، و بدین وسیله استخوان مستعد صدمات ریز (microdamage) می‌گردد. کمبود کلسیم و ویتامین D باعث افزایش بازسازی استخوان در اثر هیپرپاراتیروئیدیسم (hyperparathyroidism) ثانویه می‌گردد (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: مکانسیم پاتوزنسیس اوستوپوروز

Lehouck and colleagues, Chest 2011;139(3):648-657

#### ۱-۲-۴) اوستوپوروز و سایر بیماری‌های مزمن

شیوع اوستوپوروز در بیماری‌های التهابی روده، سارکوئیدوز و COPD، بالا است (۶۰-۶۲). ارتباط مشترک در این بیماری‌ها ممکن است التهاب سیستمیک باشد. در واقع، بیماری‌های التهابی مزمن منجر به تولید سایتوکاین می‌گردد که باعث تحریک تغییر و تبدیل استخوان می‌شود (۶۳). این افزایش تغییر و تبدیل استخوان ممکن است شکنندگی استخوان را افزایش داده که این مورد با افزایش ریسک شکستگی استخوان در ارتباط خواهد بود (۵۹).

Bon و همکارانش دریافتند که ارتباط معنی داری بین C-telopeptides از کلاژن تیپ یک (یک نشانگر از تحلیل استخوان) و اینترلوکین ۴ (IL-4) و فاکتور  $\alpha$  نکروز تومور (TNF- $\alpha$ ) در بیماران مبتلا به COPD وجود دارد (۶۴). علاوه بر این، آنها یک ارتباط معنی داری بین N-terminal procollagen propeptide (نشانگر تشکیل استخوان) و هر دو IL-4 و TNF- $\alpha$  پیدا کردند. یکی دیگر از ارتباط‌ها می‌تواند عدم فعالیت بدنی به علت بیماری زمینه‌ای باشد که به نوبه خود ریسک BMD پایین‌تر را افزایش می‌دهد. توضیح دیگر این که اوستوپوروز دارای همان عوامل ریسک می‌باشد که در سایر بیماری‌های مزمن مانند سیگار کشیدن یافت می‌شود (۱ و ۴۵). به هر حال، پاتوژنز اوستوپوروز در بیماری‌های مزمن پیچیده است و به طور کامل شناخته شده نیست.

#### ۱-۲-۵) نگاهی به شیوع بیماری پوکی استخوان در دنیا و ایران

تحقیق منتشر شده در نشریه سازمان بهداشت جهانی می‌گوید حدود ۴۰ درصد زنان و ۱۰ درصد مردان در طول زندگی خود با خطر ابتلا به پوکی استخوان مواجهند. طبق پیش بینی سازمان بهداشت جهانی، این بیماری در سرتاسر دنیا در حال افزایش است، این در حالی است که تا ۲۰ سال پیش نادیده گرفته می‌شد

که بعلت نداشتن راهی برای اندازه گیری دانسیته استخوان و درمان بیماری بود. آمارها می گویند در ایران در طول یک سال، شاهد از دست دادن ۳۶ هزار و ۷۶۱ سال از عمر کل جامعه به علت این بیماری هستیم. اطلاعات در مورد شیوع پوکی استخوان در مناطق مختلف دنیا هنوز محدود است، به خصوص در کشورهای در حال توسعه ، آمار دقیقی وجود ندارد. شیوع این بیماری از کشوری به کشور دیگر یا حتی در مناطق مختل داخل یک کشور متفاوت است و بستگی به نژاد، وضعیت تغذیه ، فعالیت بدنی، سبک زندگی، بیماری ها و مصرف داروها و سابقه ابتلا در خانواده به این بیماری و مصرف دخانیات دارد. با این حال، بعضی مطالعات در سطح محدود انجام شده است که می تواند تا حدودی وضعیت کشور ما را در مقایسه با کشورهای دیگر روشن کند. مطابق آمار موجود، متوسط تراکم استخوان افراد سالم کشور ما در مقایسه با افراد ژاپنی حدود سه و نه دهم درصد بالاتر و چهار و شش دهم از آمریکا کمتر است. این در حالی است که آمارها در کشور آمریکا نشان می دهد حدود ۵۵ درصد آمریکایی ها به خصوص زنان ، در معرض خطر شکستگی و پوکی استخوان هستند خطر شکستگی و پوکی استخوان هستند و حدود ۸ میلیون زن و ۲ میلیون مرد در آمریکا پوکی استخوان دارند (۷۶).

مطالعه ای که چندی پیش توسط وزارت بهداشت ایران انجام شده نشان میدهد ۴۷ درصد زنان و ۴۴ درصد مردان بالای ۵۰ سال در ایران دچار کمبود تراکم استخوان هستند و چهار و شش دهم درصد افراد ۲۰ تا ۷۰ سال در ایران به پوکی استخوان در فقرات کمری مبتلا هستند. همچنین از هر ۴ زن ایرانی بالای ۵۰ سال، یک نفر به پوکی استخوان مبتلاست. این در حالی است که آمارهای جهانی، فاصله معنی داری با آمار کشور ما دارد. در سرتاسر دنیا از هر ۳ زن، یک زن و از هر ۵ مرد یک مرد بالای ۵۰ سال دچار پوکی استخوان هستند (۷۶).

مطالعه دیگری در ایران نشان داده است نیمی از زنان بالای ۴۵ سال و ۹۰ درصد زنان بالای ۷۵ سال در ایران به پوکی استخوان مبتلا هستند. میزان پوکی استخوان در زنان، ۴ برابر مردان ذکر شده است و

شکستگی ناشی از آن در زنان، تقریباً "دو برابر مردان شایع است. البته از ۷۵ سالگی به بعد، پوکی استخوان در زنان و مردان به یک اندازه شایع است ولی این بیماری، اغلب بیماری زنان شناخته می شود. زنانی که زودتر دچار عادت ماهانه و دیرتر یائسه شوند، احتمال بروز بیماری در آنها کمتر است. تحقیق منتشر شده در نشریه سازمان بهداشت جهانی می گوید حدود ۴۰ درصد زنان و ۱۰ درصد مردان در طول زندگی خود با خطر ابتلا به این بیماری مواجهند (۷۶).


آمارها در ایران می گویند ۵۰ درصد افراد مبتلا به پوکی استخوان شکستگی ران داشته اند که پس از این اتفاق، ۲۰ درصد از نظر زندگی وابسته به دیگران شدند و ۲۰ درصد دیگر زندگی شان به خطر افتاد. طبق این آمار، در یک سال، ۵ هزار شکستگی در استخوان ران در زنان و ۵۰۰ مورد شکستگی در فقرات کمری و ۲ هزار شکستگی در ناحیه مچ اتفاق می افتد. این در حالی است که مطابق آمار سال ۲۰۰۳ در آمریکا هر ساله حدود یک و نیم میلیون نفر یعنی ۴ نفر از هر ۱۰ زن دچار شکستگی استخوان شده و حدود ۲۰ درصد در سال فوت می کنند. در آمریکا، موارد شکستگی ناشی از پوکی استخوان از بیماری های مثل سرطان و بیماری قلبی در افراد بالای ۶۵ سال شایع تر است. در آمریکای شمالی، اروپا، اقیانوسیه، استرالیا و نیوزیلند عمدتاً "شکستگی در مفصل ران شایع است (۷۶).

### ۱-۲-۲-۶) ارتباط اوستوپوروز و COPD

شیوع اوستوپوروز در بیماران مبتلا به COPD ۲ تا ۵ برابر بیش از افراد فاقد COPD تخمین زده شده است (۳۹ و ۶۰). پیش از این، افزایش شیوع پوکی استخوان در مبتلایان COPD، به استفاده از کورتیکواستروئیدها نسبت داده می شد (۶۷-۶۵). همچنین شیوع اوستوپوروز در بیماران مبتلا COPD بالا بوده که نشان دهنده یک مکانیزم پیچیده تر زمینه ای است. همبستگی بالاتری بین اوستوپوروز و COPD

در ترکیب بدنی پایین و شدت بیماری وجود دارد (۷۲-۶۹). در اکثر مطالعات انجام شده، از اسکن DXA برای ارزیابی اوستئوپوروز استفاده شده است که اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه مقطعی است. اخیراً Hancock و همکارانش دریافتند که ارتباط معنی داری بین ژن ADAM-19 و FEV1/FVC وجود دارد (۷۳). پیش از این، رابطه بین تراکم معدنی استخوان و ژن ADAM-19 یافت شده بود (۷۴). بنابراین، ژن ADAM-19 می تواند مسئول COPD و اوستئوپوروز باشد. با این حال، هنوز هم به اطلاعات زیادی در مورد ارتباط پوکی استخوان و COPD نیاز است.

پیشگیری از شکستگی های مرتبط با اوستئوپوروز و به خصوص شکستگی مهره در بیماران مبتلا به COPD بسیار مهم می باشد که گویای این حقیقت است که ریسک شکستگی لگن در بیماران مبتلا به COPD نسبت به افراد سالم بالاتر است (۷۷-۷۵). علاوه بر این، شکستگی مهره ممکن است در اثر کاهش نیروی مقاومت مهره ها باشد. بنابراین، درمان اولیه اوستئوپوروز، معقول و منطقی به نظر می رسد. این درمان باید شامل تغییر شیوه زندگی (به عنوان مثال کنترل وزن بدن با تحرک فیزیکی زیاد و ورزش، ترک سیگار و استفاده از محصولات لبنی) و درمان دارویی شود (۴۵).



# فصل دوم

## بررسی متون



## فصل دوم: مروری بر مطالعات

Lqbal == و همکاران (۱۹۹۹) در یک بررسی نشان دادند که مصرف مزمن اسپری کورتون، اثر محافظتی ارجحی روی دانسیته استخوان نسبت به کورتون خوراکی ندارد (۷۷).

Charlene == و همکاران (۲۰۰۰) در یک مطالعه مقطعی، به بررسی ارتباط بین استفاده از استروئید و شکستگی مهره در ۳۱۲ مرد با ۵۰ سال سن مبتلا به COPD پرداختند. افراد بر اساس استفاده از کورتیکواستروئید مورد ارزیابی قرار گرفته و گروه بندی شدند: افرادی که هرگز استروئید مصرف نمی‌کردند (NSU) به تعداد ۱۱۷ نفر، افراد با مصرف استروئید استنشاقی (ISU) به تعداد ۷۰ نفر و مصرف کننده های استروئید سیستمیک (SSU) به تعداد ۱۲۵ نفر. شیوع شکستگی یک یا چند مهره، ۴۸/۷ درصد در گروه NSU، ۵۷/۱ درصد در گروه ISU، و ۶۳/۳ درصد در گروه SSU بدست آمد. در مقایسه با NSU، SSU با شکستگی یک یا بیش از یک مهره عبارتند بودند از (OR) برابر ۱/۸ (۹۵٪ CI، ۱/۰۸ تا ۳/۰۷). این رابطه عمدتاً به دلیل ارتباط قوی بین استفاده مداوم استروئید سیستمیک و شکستگی مهره بود. علاوه بر این، به احتمال قوی شکستگی در SSU زیاد و شدیدتر باشد. در مقایسه با NSU، ارتباط ضعیفی بین استفاده از استروئید استنشاقی و شکستگی مهره وجود داشت. نتایج نشان داد که شکستگی مهره در مردان مسن مبتلا به COPD عمومیت دارد. احتمال این شکستگی ها در آن دسته از مردانی که استفاده مداوم از استروئیدهای سیستمیک دارند، شدیدتر است (۷۸).

Kida و Katsura == (۲۰۰۲) در یک مطالعه مقطعی، بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریوی که تحت درمان باکورتون به صورت خوراکی یا استنشاقی بودند و نیز بیمارانی که اصلاً روی درمان کورتون نبودند مورد بررسی قرار دادند. نتایج بررسی نشان داد که شیوع استئوپوروز در بیماران مزمن ریوی ۵ برابر بیشتر از افراد



غیرمبتلا به بیماری‌های ریوی در همان کلینیک بود. البته بیمارانی که کورتون دریافت نمی‌کردند، ریسک ۴ برابری داشتند (۷۹).

Naghshin و همکاران (۲۰۰۴) مطالعه‌ای را به منظور مقایسه اوستوپوروز در بین مردهای سیگاری مبتلا به COPD و مردهای سیگاری فاقد COPD انجام دادند. این مطالعه از نوع موردی شاهدهی بوده که در بخش بیماری‌های ریوی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) اجرا گردید. در این مطالعه ۱۰۰ نفر داوطلب که حداقل مصرف سیگار آنها ۲۰ page year بود، انتخاب شدند که از نظر سنی تقریباً با هم یکسان بودند. این افراد به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول افراد مبتلا به COPD بر اساس آزمایش اسپیرومتری و گروه دوم شاهد بوده که فاقد COPD بودند. از همه افراد سنجش تراکم توده استخوان (BMD) به روش DEXA و تست عملکرد ریوی (PFT) به عمل آمد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از تجزیه و تحلیل‌های آماری توصیفی، آزمون تی و مربع کای انجام شد. فراوانی پوکی استخوان در گروه بیمار و گروه شاهد به ترتیب ۵۲٪ (۲۶ نفر) و ۸٪ (۴ نفر) بود. مقدار متوسط نمره T تراکم استخوان فقرات کمری در گروه بیمار و شاهد به ترتیب ۱/۱۵- و ۰/۶۲ (p < 0.0001) بود. مقدار متوسط نمره T تراکم استخوان ران در گروه بیمار ۲/۵۸- و ۰/۴۹- در گروه شاهد بود (p < 0.0001). ارتباط آماری معنی دار بین وجود پوکی استخوان با شدت و طول مدت ابتلا به COPD (p < 0.0001) وجود داشت. با این حال، BMD با شاخص توده بدن (BMI)، سن و میزان مصرف سیگار همبستگی معنی داری نداشت. احتمال ابتلا به پوکی استخوان در بیماران مبتلا به COPD، ۱۲/۵ برابر بیشتر از گروه شاهد بود (OR: 12.46, CI 95% = 3.9 – 39.85). این مطالعه تأیید می‌کند که COPD یکی از فاکتورهای ریسک در اوستوپوروز است. عوامل زیادی مانند عدم تحرک، اسیدوز تنفسی مزمن و استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در این امر می‌تواند مؤثر باشند. بنابراین، پیشگیری از پوکی استخوان باید به عنوان بخشی از مراقبت‌های پزشکی در افراد مبتلا به COPD باشد (۸۰).

== Casado و همکاران (۲۰۰۵) شیوع اوستوپوروز را در مردان مبتلا به COPD را مورد بررسی قرار دادند. همچنین در این تحقیق کارآیی روش phalangeal densitometry (AccuDEXA) در غربالگری اوستوپوروز بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه از نوع مقطعی-توصیفی بود. تشخیص اوستوپوروز بر اساس روش متداول DEXA (lumbar spine and total hip) و معیار WHO انجام شد. در تعیین بهترین نقطه غربالگری از منحنی ROC استفاده شد. در این تحقیق، ۱۵۰ بیمار مرد مبتلا به COPD وارد آزمایش شدند. میانگین سنی آنها  $67 \pm 3$  سال بود. شیوع اوستوپوروز بر اساس DEXA، ۳۴ درصد بود. میزان BMD در مفاصل به طور معنی داری با مقدار BMD در ناحیه فقرات کمری و لگن رابطه داشت ( $r=0/6$ ). حساسیت و ویژگی روش AccuDEXA در تعیین اوستوپوروز به ترتیب ۲۹ درصد و ۸۵ درصد بود. بهترین نقطه برشی برای AccuDEXA، نمره  $T -0/8$  بود (حساسیت ۸۵٪، ویژگی ۶۳٪، ارزش اخباری مثبت ۵۶٪ و ارزش اخباری منفی ۸۹٪). در این بیماران درمان با گلوکوکورتیکوئید و شدت COPD با ابتلا به اوستوپوروز همبستگی معنی دار نشان داد (به ترتیب  $p=0/005$  و  $p=0/023$ ). نتایج این تحقیق نشان داد که شیوع اوستوپوروز در بیماران مبتلا به COPD بالا است. چنین به نظر می‌رسد که درمان با گلوکوکورتیکوئید و شدت COPD با همدیگر ارتباط دارند. همچنین روش AccuDEXA در غربالگری اوستوپوروز در بیماران مبتلا به COPD می‌تواند مفیدتر از DEXA در کاهش حداقل نصف انجام عملیات باشد (۸۱).

== موسوی و همکاران (۱۳۸۴) مطالعه‌ای را با هدف تعیین شیوع بیماری پوکی استخوان در بیماران مرد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه انجام دادند. این مطالعه حاضر به صورت توصیفی مقطعی در مورد ۳۰ مرد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه که بیماری آنها توسط تست اسپیرومتری اثبات شده بود، طی ۶ ماه انجام شد. این بیماران در بیمارستان پذیرش شده بودند. متغیرهای این مطالعه شامل جنس، استعمال سیگار، میزان تحرک و فعالیت، استفاده از گلوکوکورتیکوئید خوراکی و استنشاقی و شاخص توده بدنی بود. تراکم توده استخوانی در مهره های کمری و گردن استخوان ران با روش دگزا (Dual Energy X-ray

Absorptiometry=DEXA) اندازه گرفته شد. در این مطالعه ، ۳۰ مرد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه بررسی شدند که میانگین سنی آنها ۶۶/۰۲ سال بود. شیوع پوکی استخوان در این بیماران ۸۳/۳ درصد بود. در این بررسی، رابطه پوکی استخوان در گردن استخوان ران با مصرف گلوکوکورتیکوئید خوراکی اثبات شد. همچنین رابطه پوکی استخوان در ستون مهره ها و شاخص توده بدنی بدست آمد. آنها نتیجه گرفتند که بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه ، یک گروه پرخطر برای بیماری پوکی استخوان می باشند. بنابراین غربالگری سنجش تراکم استخوان برای ارزیابی آنها لازم است (۸۲).

Kjensli == و همکاران (۲۰۰۶) در یک مطالعه مقطعی که روی ۸۸ بیمار مبتلا به COPD در کشور نروژ انجام دادند، نشان دادند که دانسیته استخوانی در بیماران مبتلا به COPD پایین است و میزان افت آن با افزایش شدت بیماری افزایش می یابد و حتی بعد از تطبیق دادن سایر فاکتورهای مداخله گر در پوکی استخوان در بیماران مبتلا به Stage 4 Gold در مقایسه با گروه Stage 2 Gold و Stage 3 Gold دانسیته استخوانی مهره های کمری پایین تر است (۸۳).

Jorgensen == و همکاران (۲۰۰۷) در یک مطالعه مقطعی، شیوع پوکی استخوان را در بیماران مبتلا به بیماری انسداد ریوی مزمن که به وسیله گلوکوکورتیکوئید (glucocorticoid) تحت درمان بودند، مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق بیماران با محدودیت شدید تنفسی که دارای FEV1 کمتر از ۱/۳ L و FEV1% < ۵۰ pred آنها از ۱۷/۳٪ تا ۴۵/۳٪ ( $31/4 \pm 7/3$ ٪) بودند از طریق پست دعوت به همکاری شدند. بیماران دارای سن بین ۵۰ تا ۷۰ سال بودند. قبل از انجام آزمایش آندسته از بیمارانی که به علل مختلف دیگری، دارای پوکی استخوان بودند، از مطالعه حذف گردیدند. در شروع مطالعه، آزمایشات اسپیرومتری، تصویر برداری اشعه ایکس از فقرات کمری (جهت بررسی وجود شکستگی در مهره ها)، و تراکم استخوان فقرات کمری کمری و مفصل ران از بیماران به عمل آمد. از ۱۱۸ مریض بررسی شده فقط ۶۲ نفر (۴۶ زن و ۱۶ مرد) دارای شرایط ورود به آزمایش بودند. تمام افراد دارای علائم COPD مانند تنگی نفس، سرفه، محدودیت در فعالیت

های بدنی و غیره بودند. متوسط FEV1 برابر ۰/۹ L (با انحراف معیار ۰/۴۳) و میانگین FEV1% pred آنها ۳۲/۶ درصد (با انحراف معیار ۱۴/۱ درصد) بود. همه به اندازه کافی مصرف روزانه کلسیم و ویتامین D داشتند. در ۱۵ بیمار، اشعه X شکستگی های فشرده شده اولیه غیر قابل تشخیص را نشان داد. اندازه گیری تراکم استخوان در ۲۲ بیمار اوستئوپوروز و در ۱۶ بیمار استئوپنی نشان داد. در مجموع، ۲۶ نفر از بیماران COPD دارای اوستئوپوروز بودند که به وسیله هر دو روش تعیین تراکم استخوان و تصویر برداری اشعه ایکس مورد تأیید قرار گرفتند. بنابراین ۶۸ درصد از شرکت کنندگان استئوپوروز یا استئوپنی داشتند، اما استفاده از گلوکوکورتیکوئید به تنهایی نمی تواند افزایش شیوع پوکی استخوان را توضیح دهد (۸۴).

Wieze == و همکاران (۲۰۰۷) ۱۱۵ بیمار مبتلا به COPD در یک مطالعه مقطعی از نظر شاخص توده بدن (BMI) مورد ارزیابی قرار داده و نشان دادند که بیماران دارای شاخص توده بدنی پایین، ۴/۷ برابر بیشتر از سایر بیماران مبتلا به COPD که شاخص توده بدنی طبیعی دارند مبتلا به پوکی استخوان می شوند (۸۵).

Bolton == و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که حتی در بیماران با COPD خفیف نیز درجاتی از استئوپوروز وجود دارد و در بیمارانی که BMI پایین تری دارند ریسک بالاتری برای استئوپوروز دارند (۸۶). Graat و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعه مقطعی که روی ۵۵۴ بیمار مبتلا به COPD انجام شد ۲۱٪ بیماران مبتلا، استئوپوروز و ۴۱٪ درصد آنها استئوپنی داشتند و ۸۲٪ آنها هیچگونه درمانی جهت دانسیته استخوانی دریافت نمی کردند (۸۷).

== در مطالعه Graat و همکاران (۲۰۰۹) شیوع استئوپوروز را ۹ تا ۶۹ درصد، استئوپنی را ۲۷ تا ۶۲ درصد بیماران COPD گزارش شده است (۸۸).

Nuti == و همکاران (۲۰۰۹) مطالعه ای را با هدف بررسی شیوع شکستگی های فقرات کمری و بررسی عوامل اصلی آن در بیماران مبتلا به COPD انجام دادند. در این تحقیق ۳۰۳۰ بیمار (۱۷۷۸ نفر مرد و

۱۲۶۲ زن) مبتلا به COPD و سن بالاتر از ۵۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. در این تحقیق شدت COPD، وجود شکستگی های فقرات کمری در قفسه سینه جانبی به روش تصویر برداری اشعه ایکس و وضعیت استخوان با استفاده از یک دستگاه اولتراسونیک کمی (QUS) مورد ارزیابی قرار گرفت. در مردان، ارتباط قوی بین شدت COPD و شکستگی وجود داشت ( $p < 0.001$ )، برعکس در زنان ارتباط بین شدت COPD و شکستگی کمتر ( $p = 0.049$ ) بود. در مردان، اما نه در زنان، درمان گلوکوکورتیکوئید به میزان قابل توجهی با شکستگی مهره ارتباط داشت. بیماران با ریسک بالا یا متوسط پوکی استخوان، یک افزایش خطر شکستگی مهره را نشان دادند. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که شدت COPD و درمان گلوکوکورتیکوئید با هر دو روش استنشاقی و خوراکی باعث افزایش خطر شکستگی مهره می گردد. نتایج این آزمایش نشان می دهد که در بیماران مبتلا به COPD، خطر شکستگی فقرات کمری به مقدار زیادی با شدت بیماری ارتباط دارد. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها و کاهش QUS در calcaneus از جمله عوامل افزایش ریسک می باشند (۸۹).

Vondracek == و همکاران (۲۰۰۹) مطالعه ای را با هدف تعیین ارتباط بین تومور نکروز فاکتور آلفا adipokines (TNF- $\alpha$ )، لپتین، آدیپونکتین و resistin، ترکیب بدن، و BMD در مردان مبتلا به COPD شدید انجام دادند. این مطالعه به صورت مقطعی در مردان مبتلا به COPD شدید که به مرکز COPD بیمارستان دانشگاه کلرادو مراجعه کرده بودند، انجام شد. تراکم استخوان و پارامترهای ترکیب بدن به روش دگزا اندازه گیری شد. ۲۳ بیمار با متوسط سن ۶۶ سال و FEV1 ۳۲ درصد مورد ارزیابی قرار گرفتند. در تجزیه و تحلیل دو متغیره، ارتباط بین TNF- $\alpha$  و BMD وجود نداشت. پارامترهای ترکیب بدن و غلظت سرم لپتین و آدیپونکتین به طور معنی داری با تراکم استخوان لگن و فقرات کمری ارتباط داشت. با این حال، با تجزیه و تحلیل همبستگی جزئی، کل توده بدن مستقل از کل BMD لگن بوده و ۵۰ درصد از تغییرات را نشان داد. در مجموع، ۱۸ نفر از ۲۳ نفر (۷۸٪) دارای تراکم استخوان پایین تر از متوسط T-score بودند و ۹

نفر (۳۹٪) دارای اوستئوپوروز بودند. مردان مبتلا به پوکی استخوان دارای پارامترهای پایین‌تر ترکیب بدنی، میانگین غلظت لپتین سرم پایین، و اختلال بیشتری در اندازه‌گیری عملکرد ریه در مقایسه با مردان بدون پوکی استخوان بودند. آنها نتیجه گرفتند که اثر adipokines در BMD مستقل از توده بدن نیست. با این حال، مطالعات بیشتری برای بررسی ارتباط بین adipokines، وزن بدن، و BMD در بیماران مبتلا به COPD مورد نیاز است (۹۰).

Shepherd == و همکاران (۲۰۱۰) مطالعه‌ای را با عنوان تعیین ریسک پوکی استخوان در ستون مهره‌های مردان و اعتبار سنجی تخمین نمره ریسک پوکی استخوان مردان انجام دادند. در این تحقیق تخمین نمره ریسک استئوپوروز مردها (The Male Osteoporosis Risk Estimation Score, MORES)، که یک ابزار پیش‌بینی بالینی است که متغیرهایی چون سن، وزن، و سابقه بیماری مزمن انسدادی ریه استفاده می‌نماید. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر MORES برای شناسایی مردان در خطر ابتلا به پوکی استخوان مهره‌ها بود. داده‌های جمعیت مورد بررسی در این تحقیق از National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 1999–2004) برای تعیین روایی MORES جهت تعیین ریسک پوکی استخوان در مهره‌ها استفاده شد. مقادیر MORES با مقادیر تراکم ستون مهره‌ها (vertebral bone densitometry) برای مردان ۵۰ ساله و مسن‌تر مورد مقایسه قرار گرفت. میزان حساسیت آن ۰/۵۸۲ (۹۵٪ CI، ۰/۴۶۰–۰/۶۹۴) و ویژگی آن ۰/۶۵۲ (۹۵٪ CI، ۰/۶۲۷–۰/۷۶۷) بود. در مقایسه غربالگری DXA در مردان ۵۰ ساله، تعداد مورد نیاز به غربالگری (NNS) برای جلوگیری از حداقل یک مورد شکستگی فقرات کمری در مقایسه با MORES از تعداد ۹۴۱۸ به ۳۶۴۱ کاهش یافت. در مردان ۷۰ ساله، MORES مقدار NNS از ۴۹۸۷ به ۳۵۸۳ کاهش داد. آنها نتیجه گرفتند که MORES می‌تواند به عنوان یک ابزار بالینی مناسب برای شناسایی و غربالگری مردان در خطر ابتلا به پوکی استخوان کمری مورد استفاده قرار گیرد (۹۱).

Verboom و همکاران (۲۰۱۰) مطالعه‌ای را با هدف بررسی همبستگی اوستوپوروز با COPD انجام دادند. در این تحقیق شیوع دارو درمانی، شکل استخوان غیر عادی و تعیین کلینیکی اوستوپوروز در بیماران COPD مورد آزمایش قرار گرفت. در این تحقیق مقطعی، تعداد ۵۵۴ بیمار مبتلا به COPD وارد آزمایش شدند. سوابق پزشکی، داروهای مصرفی، مصرف دخانیات، فعالیت ریوی، سنجش تراکم استخوان، وضعیت جسمانی و سایر خصوصیات کلینیکی افراد قبل از ورود به آزمایش ارزیابی گردید. جهت تعیین همبستگی صفات مورد بررسی با اوستوپوروز از تجزیه رگرسیون لجستیک یک متغیره و چند متغیره استفاده گردید. ۲۱ درصد بیماران دارای اوستوپوروز و ۴۱ درصد نیز دارای استئوپنی بودند. بیماران اوستوپوروز تحت درمان دارویی بودند (۸۲ درصد بیماران اوستوپوروز، داروی استخوانی دریافت نمی‌نمودند). نتایج این آزمایش نشان داد که اکثر بیماران COPD مبتلا به اوستوپوروز، هیچ دارویی را جهت درمان اوستوپوروز دریافت نمی‌نمودند (۹۲).

Dam و همکاران (۲۰۱۰) تحقیقی را با هدف تعیین ارتباط بین BMD و شکستگی استخوان با ابتلا به COPD یا آسم در مردهای سالخورده انجام دادند. در این تحقیق ۵۵۴۱ بیمار مرد مبتلا به اوستوپوروز همراه با سابقه COPD و آسم مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۷۱۴ نفر (۱۳ درصد) از بیماران دارای COPD یا آسم بودند که تعداد ۱۰۳ نفر آنها به وسیله یک نوع استروئید خوراکی و ۱۷۷ نفر نیز با استروئید استنشاقی درمان می‌شدند. افرادی که برای COPD یا آسم، کورتیکواستروئید مصرف می‌نمودند دارای پایین ترین مقدار BMD بودند و میزان ریسک اوستوپوروز مفاصل در آنها در مقایسه با افراد بدون COPD یا آسم دو برابر بود (OR 2.13, 95% CI 1.15-3.93 برای استروئید خوراکی و OR 2.05, 95% CI 1.27-3.31 برای استروئید استنشاقی). در طول مدت پیگیری، میزان BMD در فقرات کمری افزایش یافت ولی در کاهش میزان تراکم استخوان لگن اختلافی مشاهده نگردید. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که COPD یا آسم با پایین بودن BMD در لگن و فقرات کمری رابطه داشته و ریسک شکستگی مفصلی یا غیرمفصلی

مستقل از سن، BMI و مصرف دخانیات افزایش می‌یابد. سابقه COPD یا آسم تا حدودی می‌تواند در تعیین بیماران با اوستوپوروز برای فاکتور ریسک کلینیکی مفید باشد (۹۳).

Respir == (۲۰۱۱) در مطالعه‌ای که روی ۹۵ فرد مبتلا به COPD انجام داد، ۴۲٪ مبتلا به استئوپوروز و ۴۲٪ دیگر استئوپنیک بوده‌اند فقط ۱۶٪ دانسیته استخوانی نرمال داشتند و یک ارتباط واضحی بین T-Score گردن فمور و شاخص توده بدن وجود داشت (۹۴).

Gajanan == و همکاران (۲۰۱۱) در یک بررسی مروری کلینیکی، ارتباط اوستوپوروز و COPD را مورد بررسی قرار دادند. اوستوپوروز همراه با شکستگی استخوان، یکی از اثرات سیستمیک در ارتباط با بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) می‌باشد. عوامل متعددی باعث از دست دادن تراکم استخوان می‌شود، اما مهمترین این عوامل شامل سیگار کشیدن، کاهش ویتامین D، شاخص توده بدن پایین، hypogonadisms، سبک زندگی با تحرک کمتر، و استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد. با این حال بسیاری از بیماران تا زمانی که شکستگی در آنها رخ ندهد، بیماری به صورت ناشناخته باقی می‌ماند. مطالعات مداخله‌ای کمی با هدف پوکی استخوان در بیماران مبتلا به COPD وجود دارد. استراتژی‌های موثر برای جلوگیری از کاهش استحکام استخوان و درمان پوکی استخوان عبارتند از تقویت افراد به وسیله کلسیم و ویتامین D، درمان هورمونی، کلسی تونین، و biphosphonate. آنها نتیجه گرفتند که با افزایش آگاهی پزشکان و افزایش استفاده از استراتژی‌های پیشگیرانه، میزان پوکی استخوان در بیماران مبتلا به COPD کاهش می‌یابد (۹۵).

Duckers == و همکاران (۲۰۱۱) در یک مطالعه موردی شاهدی، پایین بودن میزان تراکم استخوان در افراد مبتلا به COPD را مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق BMD، نیروی فشار حجم بازدمی در یک ثانیه (FEV1)، نشانگرهای زیستی و بیوشیمی گردش استخوان در ۳۰ مرد سیگاری با تأیید ابتلا به COPD و ۱۵ مرد سالم سیگاری هم‌سن به عنوان شاهد اندازه‌گیری شد. هیچ یک از این بیماران کورتیکواستروئید های استنشاقی مصرف نمی‌کردند و یا اینکه در یک دوره کوتاه استروئید دریافت کرده بودند. متوسط



FEV1% پیش بینی شده بیماران  $64 \pm 6$  درصد بود. اکثریت دارای بیماری ریوی انسدادی مزمن (GOLD II) دارای استئوپروز بودند، در حالی که ۱۷ بیمار و ۵ شاهد مبتلا به استئوپنی بودند. BMD لگن در بیماران نسبت به گروه شاهد پایین تر بود، اما این وضعیت در فقرات کمری دیده نشد. میانگین procollagen type 1 amino-terminal propeptide، osteocalcin، Type 1 collagen  $\beta$  C-telopeptide، دو نوع مارکر تشکیل استخوان و یک مارکر جذب مجدد استخوان در گروه بیمار و شاهد یکسان بودند. با این حال، همه بیومارکهای استخوان با BMD لگن در بیماران رابطه معکوس داشتند ( $r = -0.51$ ,  $r = -0.67$ ,  $r = -0.57$ ,  $p < 0.05$ ) ولی با BMD فقرات کمری رابطه نداشت. 25-OH Vitamin D در بیماران در سطح پایینی بود. آنها نتیجه گرفتند که مردهای مبتلا به COPD دارای شیوع بالایی از استئوپروز و استئوپنی در مقایسه با گروه شاهد (همسن) بوده و در BMD لگن باهم اختلاف داشتند (۹۶).

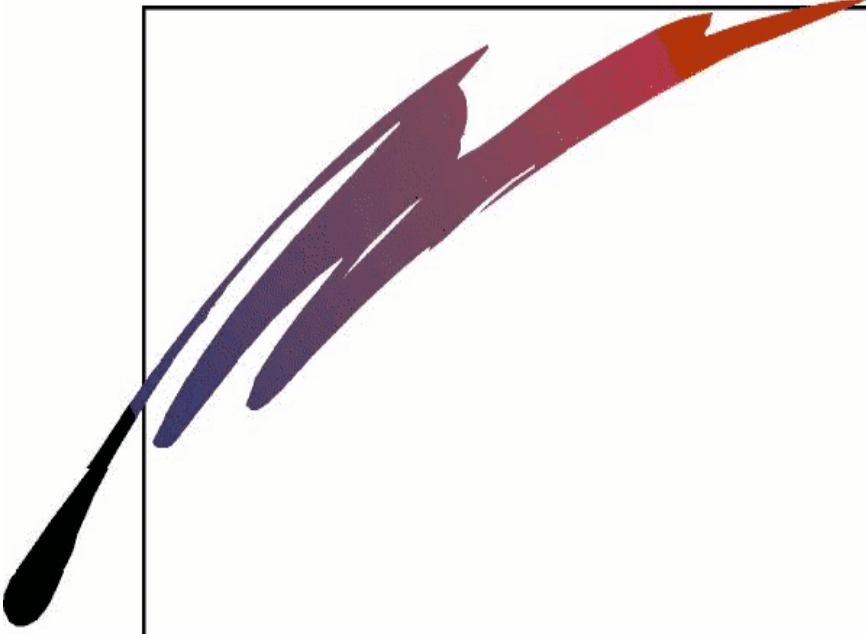
Bhattacharyya و همکاران (۲۰۱۱) درجه و فراوانی اوستوپوروز و استئوپنی در بیماران COPD مورد بررسی قرار دادند. در این آزمایش ۳۷ بیمار مبتلا به COPD که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، از نظر BMD با استفاده از روش متداول دانسیتومتری اولتراسوند استخوان مورد ارزیابی قرار گرفتند. در ۱۰ بیمار (۲۷٪) میزان BMD نرمال بود. در حالیکه ۷۳ درصد بیماران مبتلا به استئوپنی یا اوستوپوروز (به ترتیب ۵۱/۳۵ درصد و ۲۱/۶۲ درصد) بودند. نتایج این تحقیق نشان دهنده فراوانی بالای استئوپنی و اوستوپوروز در بیماران COPD مورد بررسی بود (۹۷).

Morden و همکاران (۲۰۱۱) تحقیقی را با هدف تعیین سلامت استخوانهای اسکلتی بیماران مبتلا به COPD انجام دادند. در این تحقیق نسبت شدت شکستگی استخوانها، آزمون تراکم استخوان و داروهای مصرفی به روش کمی برآورد شده و میزان NNS (number needed to screen) جهت جلوگیری از شکستگی لگن در یک جامعه آزمایشی مردها مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه سوابق ۸۷۳۶۰ مرد ۵۰

سال به بالا که در بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۳ در آنها بیمار COPD تشخیص داده شده بود، مورد بررسی مجدد قرار گرفت. مدل رگرسیون لجستیک شامل صفات دموگرافیک بیماران، شیوع بیماری و داروی مصرفی به عنوان متغیر کمکی در احتمال شکستگی استخوان در نظر گرفته شد. میانگین سنی افراد مورد بررسی ۶۶/۸ سال بود. نسبت شکستگی لگن و مچ دست به ترتیب ۳۳/۹ و ۱/۳۱ در ۱۰۰۰ نفر سال بدست آمد. متوسط فلوآپ ۲/۶۷ سال بود، ۴/۴٪ سنجش تراکم استخوان داشته و ۲/۸٪ نیز دارو دریافت کرده بودند. سن، نژاد، شدت بالای COPD، استفاده از باریتیورات و استفاده از داروی ضد پارکینسون با شکستگی استخوان ارتباط معنی داری داشت. سن و گلوکورتیکوئیدهای سیستمیک با مصرف دارو ارتباط معنی دار بالایی را نشان دادند. میزان NNS برای جلوگیری از حداقل شکست یک لگن ۴۳۲ محاسبه گردید (۹۸).

Ogura == و همکاران (۲۰۱۲) از پارامتر FRAX (Risk Assessment Tool) جهت تعیین ریسک شکستگی استخوان در جوامع عمومی استفاده نمودند. آنها بر این باور بودند که استفاده به تنهایی از BMD در تعیین ریسک شکستگی استخوان، مقدار واقعی را نشان نخواهد داد. در این تحقیق پیش بینی اوستوپوروز و شکستگی مهره‌ها و مفاصل در بیماران مبتلا به COPD مورد بررسی قرار گرفته است. تعداد ۸۵ بیمار با COPD متوسط تا شدید و با میانگین سنی ۷۵ سال که ۹۲٪ آنها مرد بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تشخیص اوستوپوروز و شکستگی مهره‌ها به ترتیب به وسیله dual energy X-ray absorptiometric scan و vertebral X-rays استفاده گردید. همچنین متغیرهایی مانند سن، جنس، BMI، نتایج آزمایشات فعالیت تنفسی، سی تی اسکن از ریه، و بیومارکرهای مبادلات استخوانی خون و ادراری نیز در افراد مورد بررسی، ثبت گردید. نمره FRAX بر اساس یک الگوریتم کامپیوتری محاسبه گردید.  $T \text{ score} < -2/5$  به عنوان اوستوپوروز تعریف گردید که در ۲۴٪ بیماران این نمره مشاهده گردید که با جنس، BMI، dyspnea scale، vital capacity (VC)، long-term oxygen therapy (LTOT)، نمره اتساع بدن در CT و بیومارکرهای مبادلات استخوانی خون و ادراری رابطه داشت. شکستگی مهره در ۳۵٪ بیماران مشاهده شد که با سن،

FEV1، VC، LTOT و درمان با کورتیکواستروئید خوراکی یا وارفارین همبستگی بالایی نشان داد ولی با وجود یا عدم وجود اوستوپوروز همبستگی ضعیفی نشان داد. بین نمره FRAX و شکستگی مهره همبستگی وجود نداشت. نتیجه این تحقیق نشان داد که نه تنها BMD به تنهایی بلکه نمره FRAX به تنهایی نیز نمی-تواند شکستگی استخوان را در بیماران COPD پیش بینی نماید. آنها پیشنهاد نمودند که برای بهبود مدیریت بیماران مبتلا به COPD، یک الگوریتم اختصاصی برای پیش بینی شکستگی‌های ناشی از اوستوپوروز نیاز است (۹۹).



# فصل سوم

## مواد و روش‌ها



## فصل سوم: مواد و روش ها

### ۳-۱) هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین شیوع پوکی استخوان در بیماران مرد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی

### ۳-۲) اهداف فرعی (Specific Objectives):

- تعیین فراوانی نسبی استئوپوروز و استئوپنی در بیماران مبتلا به COPD .
- تعیین ارتباط بین دفعات بستری در بیمارستان بدلیل تشدید بیماری ریوی با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.
- تعیین ارتباط بین میزان مصرف سیگار با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.
- تعیین ارتباط بین میزان مصرف گلوکوکورتیکوئید با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.
- تعیین ارتباط بین BMI با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.
- تعیین ارتباط بین سن با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.
- تعیین ارتباط بین شدت های مختلف بیماری COPD با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.
- تعیین ارتباط بین مدت زمان ابتلاء به COPD با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه.

### ۳-۳) اهداف کاربردی (Applied Objectives):

بررسی شیوع پوکی استخوان در بیماران COPD استان قزوین و ارتباط آن با فاکتورهای مختلف دخیل

در روند بیماری و تشخیص و درمان مناسب بیماران

### ۳-۴) فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

- فراوانی نسبی پوکی استخوان در بیماران مبتلا به COPD چقدر است؟
- بین پوکی استخوان و شدت COPD ارتباط وجود دارد.
- بین پوکی استخوان و BMI ارتباط وجود دارد.
- بین پوکی استخوان و میزان مصرف گلوکوکورتیکوئید ارتباط وجود دارد.
- بین پوکی استخوان و میزان مصرف سیگار ارتباط وجود دارد.
- بین پوکی استخوان و تعداد دفعات بستری یا مراجعه به اورژانس ارتباط وجود دارد.
- بین پوکی استخوان و مدت زمان ابتلاء به COPD ارتباط وجود دارد.
- بین پوکی استخوان و سن ارتباط وجود دارد.

### ۳-۵) نوع مطالعه (Type of Study):

اپیدمیولوژیک توصیفی

### ۳-۶) روش اجرا و طراحی تحقیق (Design) Research & Methodology:

این مطالعه به صورت مقطعی روی ۹۰ بیمار مبتلا به COPD که در لیست بیماران COPD موجود در دو کلینیک فوق تخصصی ریه استان قزوین می باشد بر اساس جدول Randomization انتخاب شده و طی تماس تلفنی از بیماران خواسته شد که در مطالعه شرکت کنند. این دو کلینیک تنها کلینیک های فوق تخصصی ریه این استان هستند و بیمارانی که در طی سنوات گذشته به این کلینیک ها مراجعه کرده اند به عنوان نماینده بیماران COPD استان محسوب می شوند. بیمارانی که رضایت شرکت در تحقیقات را داشته و

شرایط خروج از مطالعه را ندارند وارد مطالعه شده و ابتدا پرسشنامه مربوط به اطلاعات مشخصات فردی در مورد سن، شغل، تاریخچه پزشکی، قد، وزن، میزان مصرف سیگار و گلوکورتیکوئید تکمیل شد. سپس حجم‌ها و عملکرد ریوی بیماران توسط دستگاه اسپرومتری Chest در کلینیک فوق تخصصی ریه سنجیده شد و گروه‌بندی بیماران طبق معیارهای شدت بیماری براساس طبقه‌بندی جهانی بیماری مزمن انسدادی ریه (GOLD) انجام شد.

اسپرومتری	علائم	شدت	Gold Score
نرمال	سرفه و خلط مزمن	در معرض خطر	۰
	با یا بدون سرفه یا خلط مزمن	خفیف	۱
	با یا بدون سرفه یا خلط مزمن	متوسط	۲
	با یا بدون سرفه یا خلط مزمن	شدید	۳
همراه با علائم نارسایی و علائم نارسایی قلب راست	با یا بدون سرفه یا خلط مزمن	بسیار شدید	۴

سپس قد و وزن و BMI اندازه‌گیری شد. وزن بیماران بدون ترس با استفاده از ترازوی دیجیتالی یکسان برای همه بیماران اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری قد در افرادی که تغییرات اسکلتی دارند، که در اندازه‌گیری قد اختلال ایجاد می‌کنند طول پا یا زانو اندازه‌گیری گردید و با استفاده از معادلات لازم قد محاسبه گردید.

BMI از تقسیم وزن به کیلوگرم بر قد به متر به توان دو به واحد مترمربع محاسبه گردید.

تقسیم‌بندی BMI بر اساس تعریف WHO:

Low	$< 17 \text{ kg /m}^2$
Normal	$17\text{-}25 \text{ kg /m}^2$
Over weight	$25\text{-}30 \text{ kg /m}^2$
Obese	$> 30 \text{ kg /m}^2$

میزان مصرف سیگار براساس واحد pack / year بدین طریق محاسبه گردید که تعداد پاکت سیگار مصرفی روزانه در سالهای مصرف ضرب گردید. افرادی که در طی یکسال اخیر سیگار نکشیده‌اند به عنوان exsmoker محاسبه گردید. بعد از پر کردن پرسشنامه اطلاعاتی و اندازه‌گیری شاخص توده بدن و انجام اسپرومتری، ارزیابی تراکم استخوان بیماران با دستگاه Discovery USA انجام گردید. تراکم استخوان از طریق روش Dual Energy Xray Absorbption یا به طور اختصاصی DEXA در دو نقطه فقرات کمری و مفصل ران اندازه‌گیری گردید و از روش امتیازدهی T یا T-Score استفاده گردید.

### ۷-۳) شرایط ورود به مطالعه:

- انسداد مزمن راه هدایی
- وضعیت بالینی ثابت بدون exacerbation در یک ماه اخیر

### ۸-۳) شرایط خروج از مطالعه:

- بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه را ندارند.
- بیمارانی که تحت درمان با دیورتیک یا درمان پوکی استخوان (بیفوسفونات‌ها) قرار گرفته‌اند.
- بیمارانی که مبتلا به بدخیمی بوده‌اند.



- سابقه جراحی قفسه سینه داشته‌اند.
- سابقه بیماری‌های استخوانی .
- سابقه بیماری‌های تنفسی غیر از COPD داشته‌اند.
- سابقه ابتلا به بیماری‌های مزمن که روی دانسیته استخوان تأثیر می‌گذارد (بیماری مزمن کبدی، کلیوی، پرکاری تیروئید...)

### ۳-۹) جامعه مورد مطالعه و روش نمونه‌گیری (Sampling Procedures):

جامعه آماری عبارت است از کلیه مردان مبتلا به COPD مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی ریه استان قزوین که با توجه به شیوع گزارش شده پوکی استخوان در مطالعات دیگر (۴۲٪) با اطمینان ۹۵٪ و دقت ۱/۰٪ حجم نمونه ۹۳ بدست آمد.

Z : سطح اطمینان که برابر مقدار معادل جدول توزیع نرمال استاندارد است (برای مثال اطمینان ۹۵٪ دارای مقدار Z برابر ۱/۹۶ می‌باشد).

d : میزان دقت.

P : میزان شیوع مورد انتظار بر اساس مطالعات قبلی (۷۶)

نمونه‌ها به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند.

### ۳-۱۰) روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها

پس از جمع آوری داده ها، یافته ها در قالب جدول فراوانی، نمودار، و شاخص های عددی ارائه گردید. برای آنالیز داده ها از آزمون مجذور کای، و همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی داری ۵٪ در نظر گرفته شد.

### ۳-۱۱) جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
نتایج BMD	✓	✓				✓		دارد- ندارد
سن	✓		✓					سال
وزن			✓					کیلوگرم
قد			✓					متر
سیگار	✓			✓				Pack / Year
مصرف گلوکورتیکوئید	✓			✓				mg / dl
شدت COPD	✓					✓		Mild/Moderat/ Sevear/Very sevear
دفعات بستری یا مراجعه به اورژانس طی یکسال اخیر		✓		✓				تعداد بستری
مدت زمان ابتلا به بیماری	✓			✓				سال

### ۳-۱۲) محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات

محدودیت ها برای انجام مناسب طرح: نیاز به همکاری بیماران که با توجه به تماس تلفنی با بیماران و احتمال عدم همکاری و شرکت بیماران از طریق توضیح در مورد هدف از مطالعه سعی در جلب رضایت بیماران شد. این مطالعه همکاری بیماران برای انجام اسپرومتری نیاز داشت.

### ۳-۱۳) ملاحظات اخلاقی ( Ethical Review):

- کسب رضایت از افراد قبل از معاینه صورت می گیرد.
- اطلاعات مربوط به افراد محرمانه باقی می ماند.
- نتایج بدست آمده از معاینات به هر فرد اطلاع داده می شود.
- در صورت نیاز از بیماران خواسته می شود جهت درمان به بیمارستان بوعلی مراجعه کنند.



# فصل چهارم

## یافته‌ها

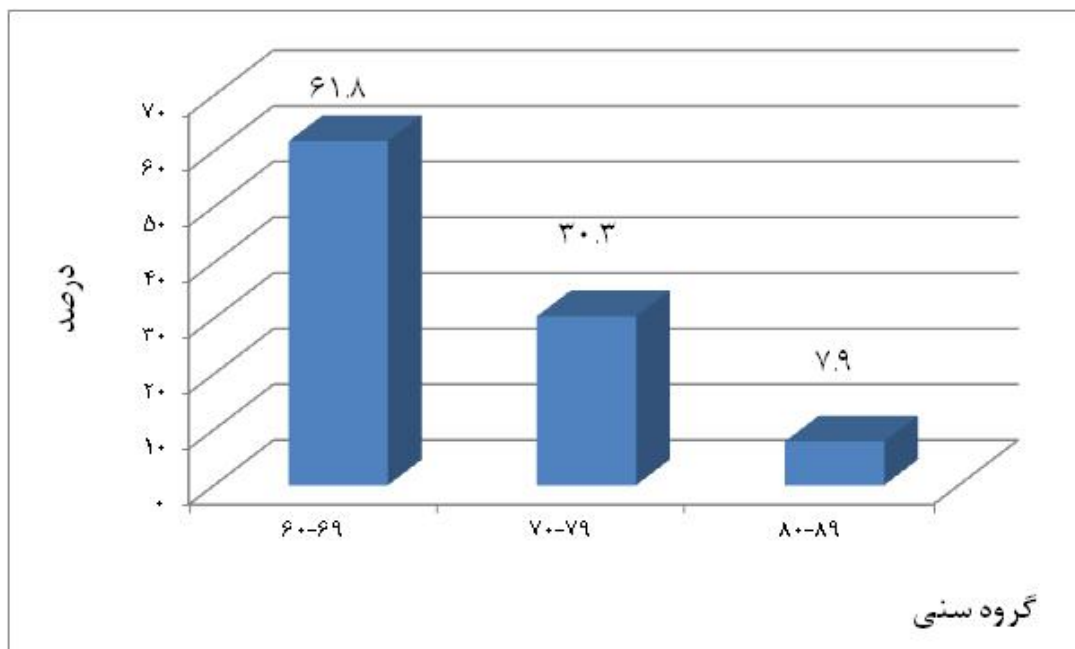


## فصل چهارم: یافته ها

### ۱-۴) یافته های دموگرافیکی و توصیفی

در این تحقیق ۹۰ بیمار مرد مورد بررسی قرار گرفت که تنها یک بیمار به علت عدم وجود شرایط ورود به از آزمایش، از ادامه مطالعه کنار گذاشته شد.

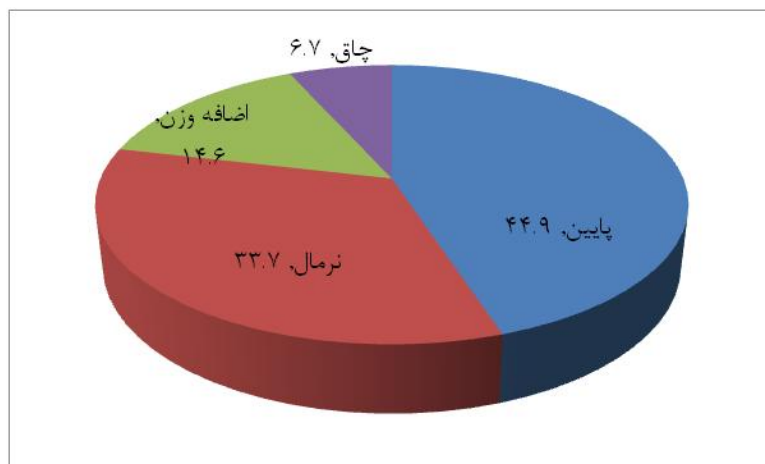
میانگین سن بیماران مورد بررسی  $69 \pm 6$  سال بود که حداقل و حداکثر آن به ترتیب ۶۰ و ۸۶ سال بدست آمد. در بررسی توزیع فراوانی گروه های سنی، ۶۱/۸ درصد بیماران بین ۶۰ تا ۶۹ سال سن داشتند (نمودار ۱-۴).



نمودار ۱-۴: توزیع فراوانی گروه های سنی بیماران مورد بررسی

متوسط شاخص توده بدن (BMI)  $22/2 \pm 4/17$  کیلوگرم بر متر مربع بود. در این میان، ۴۴/۹ درصد افراد

دارای شاخص توده بدن نرمال بودند (نمودار ۲-۴).



نمودار ۲-۴: توزیع فراوانی شاخص توده بدن بیماران مورد بررسی بر اساس گروه بندی WHO.

۵۳/۹ درصد افراد مورد بررسی دارای شغل آزاد بوده و بیماران شاغل در بخش کشاورزی و اداری به

ترتیب ۲۲/۵ و ۱۴/۶ درصد بود. ۹ درصد افراد نیز کارگر بودند. بررسی سایر صفات توصیفی در جدول ۱-۴

آمده است. کلیه بیماران مورد بررسی سیگاری بوده که میزان مصرف سیگار در این افراد (pack year) در

جدول ۱-۴ آمده است.

جدول ۱-۴: نتایج توصیفی متغیرهای مورد بررسی

متغیر	دامنه	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۲۷	۶۰	۸۷	۶۷/۷	۶/۳۲
قد (سانتی متر)	۴۲	۱۵۰	۱۹۲	۱۷۰/۸	۷/۷۷
وزن (کیلوگرم)	۵۱	۴۰	۹۱	۶۴/۶	۱۱/۷۷
BMI	۱۸/۶	۱۳/۸۴	۳۲/۴۲	۲۲/۲	۴/۱۷
pack year	۱۱۵	۵	۱۲۰	۴۵/۵	۲۸/۶

بیماران از نظر ابتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی بر اساس طبقه بندی پست برونکودیلاتور انجام گرفت که ۱۵/۷ درصد GOLD II (متوسط) بوده و ۳۰/۳ درصد GOLD III (شدید) بودند. ۳۴/۸ درصد آنها نیز GOLD IV (خیلی شدید) بودند. سایر افراد در وضعیت ضعیف (GOLD I) بودند.

۶۰/۷ بیماران به طور مرتب تحت درمان بودند. تنها ۱۱/۲ درصد بیماران از اکسیژن در منزل استفاده می کردند. ۹۲/۱ درصد بیماران بتاآگونیست کوتاه اثر (سالبوتامول) دریافت می کردند. سایر اطلاعات درمانی در جدول ۴-۲ آمده است.

جدول ۴-۲: توزیع فراوانی داروهای مورد استفاده بیماران مورد بررسی

پر دینزولون خوراکی	بتاآگونیست کوتاه اثر (سالبوتامول)	بتاآگونیست طولانی اثر	تئوفیلین	آنتی کولینرژیک (آتروونت استنشاقی)	کورتون استنشاقی	بودزوناید	
۷۸/۴	۹۲/۱	۹۶/۶	۶۰/۷	۸۳/۱	۹۷/۸	۱۱/۲	دریافت (/.)
۲۱/۶	۷/۹	۳/۴	۳۹/۳	۱۶/۹	۲/۲	۸۸/۸	عدم دریافت (/.)

میانگین BMC فقرات کمری  $۱۲/۴ \pm ۶۰/۳$  گرم و حداقل و حداکثر آن در افراد مورد بررسی ترتیب ۳۵/۹ و ۹۶/۷ گرم بدست آمد. همچنین میانگین BMC گردن فمور  $۳/۸ \pm ۰/۷۸$  گرم و حداقل و حداکثر آن در افراد مورد بررسی ترتیب ۱/۹۶ و ۵/۲۲ گرم بدست آمد.

میانگین BMD فقرات کمری  $۰/۸۵ \pm ۰/۱۵$  گرم بر سانتی متر مربع و حداقل و حداکثر آن در افراد مورد بررسی به ترتیب ۰/۴۹ و ۱/۲۵ گرم بر سانتی متر مربع بدست آمد. همچنین میانگین BMD گردن فمور

۰/۷±۰/۱۲ گرم بر سانتی متر مربع و حداقل و حداکثر آن در افراد مورد بررسی به ترتیب ۰/۴۲ و ۰/۹۳ گرم بر سانتی متر مربع بدست آمد.

میزان شیوع بیماری اوستوپوروز و استئوپنی از نظر نمره T اسپینال، ۴۶/۱ درصد بیماران مبتلا به اوستوپوروز و ۳۳/۷ درصد بیماران نیز استئوپنی داشتند (جمعاً ۷۹/۸٪). ۲۰/۲ درصد بیماران نیز نرمال بودند. از نظر نمره T فمور، ۴۴/۹ درصد بیماران مبتلا به اوستوپوروز بوده و ۳۱/۵ درصد بیماران نیز استئوپنی داشتند (جمعاً ۶۷/۴٪). ۲۳/۶ درصد بیماران نیز نرمال بودند.

در بررسی میزان Z score، فقط یک نفر دارای نمره کمتر از ۲- در گردن فمور بود. همچنین تعداد ۷ نفر دارای نمره کمتر از ۲- در فقرات کمری داشتند که از نظر بیماری کبدی، کلیوی و هایپرپاراتیروئیدی (آزمایش کلسیم خون، کلسیم ۲۴ ساعته ادرار و CBC) مورد ارزیابی قرار گرفتند.



#### ۲-۴) یافته های تحلیلی

در تعیین ارتباط بین میزان مصرف سیگار (Pack year) با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.768$  و  $X^2=1.83$ ). با این وجود بیشترین میزان مصرف سیگار (Pack year بیشتر از ۴۰) در افراد مبتلا به اوستوپوروز (با فراوانی ۱۹/۱ درصد) دیده شد (جدول ۳-۴).

جدول ۳-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب میزان مصرف سیگار در افراد مورد مطالعه.

کل	Pack year					
	بیشتر از ۴۰	۲۱-۴۰	کمتر از ۲۰			
۱۸	۹	۷	۲	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۱۰/۱	۷/۹	۲/۲	درصد		
۳۰	۱۲	۱۰	۸	تعداد	اوستوپنی	
۳۳/۷	۱۳/۵	۱۱/۲	۹	درصد		
۴۱	۱۷	۱۶	۸	تعداد	اوستوپوروز	
۴۶/۱	۱۹/۱	۱۸	۹	درصد		
۸۹	۳۸	۳۳	۱۸	تعداد	کل	
۱۰۰	۴۲/۷	۳۷/۱	۲۰/۲	درصد		

در تعیین ارتباط بین میزان مصرف سیگار (Pack year) با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.824$  و  $X^2=1.51$ ). با این وجود بیشترین میزان مصرف سیگار (Pack year بیشتر از ۴۰) در افراد مبتلا به اوستوپنی (با فراوانی ۱۶/۹ درصد) دیده شد (جدول ۴-۴).

جدول ۴-۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب میزان مصرف سیگار در افراد مورد مطالعه.

کل	Pack year					
	بیشتر از ۴۰	۲۱-۴۰	کمتر از ۲۰			
۲۱	۹	۷	۵	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس گردن فemor
۲۳/۶	۱۰/۱	۷/۹	۵/۶	درصد		
۴۰	۱۵	۱۶	۹	تعداد	اوستوپنی	
۴۴/۹	۱۶/۹	۱۸	۱۰/۱	درصد		
۲۸	۱۴	۱۰	۴	تعداد	اوستوپوروز	
۳۱/۵	۱۵/۷	۱۱/۲	۴/۵	درصد		
۸۹	۳۸	۳۳	۱۸	تعداد	کل	
۱۰۰	۴۲/۷	۳۷/۱	۲۰/۲	درصد		

در تعیین ارتباط بین میزان BMI با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $X^2=3.2$  و  $P.value=0.79$ ). با این وجود بیشترین میزان BMI پایین در افراد مبتلا نرمال (با فراوانی ۲۱/۳ درصد) دیده شد (جدول ۴-۵).

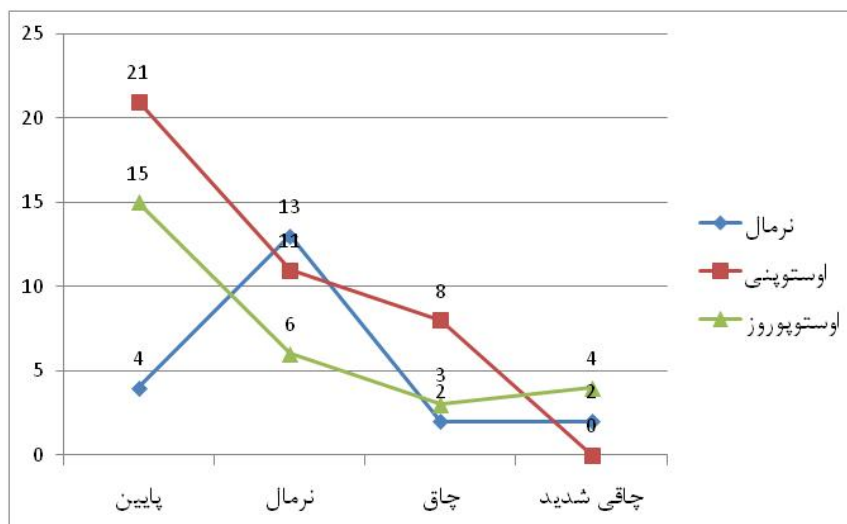
جدول ۴-۵: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب میزان BMI

کل	BMI						
	چاقی شدید	چاق	نرمال	پایین			
۱۸	۲	۸	۱۰	۱۹	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۲/۲	۹	۱۱/۲	۲۱/۳	درصد		
۳۰	۴	۳	۱۵	۱۳	تعداد	اوستوپنی	
۳۳/۷	۴/۵	۳/۴	۱۶/۹	۱۴/۶	درصد		
۴۱	۰	۲	۵	۸	تعداد	اوستوپوروز	
۴۶/۱	۰	۲/۲	۵/۶	۹	درصد		
۸۹	۶	۱۳	۳۰	۴۰	تعداد	کل	
۱۰۰	۶/۷	۱۴/۶	۳۳/۷	۴۴/۹	درصد		

در تعیین ارتباط بین میزان BMI با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور در افراد مورد مطالعه، ارتباط معنی داری بدست آمد ( $P.value=0.034$  و  $X^2=13.6$ ). بیشترین میزان BMI نرمال در افراد مبتلا به اوستوپنی (با فراوانی ۲۳/۶ درصد) دیده شد (جدول ۴-۶). با افزایش میزان BMI، میزان ابتلا به پوکی استخوان کاهش یافت (نمودار ۳-۴).

جدول ۴-۶: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب میزان BMI

کل	BMI						
	چاقی شدید	چاق	نرمال	پایین			
۲۱	۲	۲	۱۳	۴	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس گردن فمور
۲۳/۶	۲/۲	۲/۲	۱۴/۶	۴/۵	درصد		
۴۰	۰	۸	۱۱	۲۱	تعداد	اوستوپنی	
۴۴/۹	۰	۹	۱۲/۴	۲۳/۶	درصد		
۲۸	۴	۳	۶	۱۵	تعداد	اوستوپوروز	
۳۱/۵	۴/۵	۳/۴	۶/۷	۱۶/۹	درصد		
۸۹	۶	۱۳	۳۰	۴۰	تعداد	کل	
۱۰۰	۶/۷	۱۴/۶	۳۳/۷	۴۴/۹	درصد		



نمودار ۳-۴: اثر متقابل میزان ابتلا به پوکی استخوان در گردن فمور و میزان BMI

در تعیین ارتباط بین میزان سن با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.49$  و  $X^2=3.4$ ). با این وجود افراد ۶۰-۶۹ ساله بیشترین فراوانی ابتلا به اوستوپوروز (با فراوانی ۲۹/۲ درصد) را داشتند (جدول ۴-۷).

جدول ۴-۷: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب میزان سن

کل	سن (سال)					
	۸۰-۸۹	۷۰-۷۹	۶۰-۶۹			
۱۸	۰	۸	۱۰	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۰	۹	۱۱/۲	درصد		
۳۰	۳	۸	۱۹	تعداد	اوستوپنی	
۳۳/۷	۳/۴	۹	۲۱/۳	درصد		
۴۱	۴	۱۱	۲۶	تعداد	اوستوپوروز	
۴۶/۱	۴/۵	۱۲/۴	۲۹/۲	درصد		
۸۹	۷	۲۷	۵۵	تعداد	کل	
۱۰۰	۷/۹	۳۰/۳	۶۱/۸	درصد		

در تعیین ارتباط بین میزان سن با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.52$  و  $X^2=3.23$ ). با این وجود افراد ۶۰-۶۹ ساله بیشترین فراوانی ابتلا به اوستوپنی (۳۱/۵ درصد) را داشتند (جدول ۴-۸).

جدول ۴-۸: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب میزان سن

کل	سن (سال)					
	۸۰-۸۹	۷۰-۷۹	۶۰-۶۹			
۲۱	۱	۷	۱۳	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس گردن فemor
۲۳/۶	۱/۱	۷/۹	۱۴/۶	درصد		
۴۰	۳	۹	۲۸	تعداد	اوستوپنی	
۴۴/۹	۳/۴	۱۰/۱	۳۱/۵	درصد		
۲۸	۳	۱۱	۱۴	تعداد	اوستوپوروز	
۳۱/۵	۳/۴	۱۲/۴	۱۵/۷	درصد		
۸۹	۷	۲۷	۵۵	تعداد	کل	
۱۰۰	۷/۹	۳۰/۳	۶۱/۸	درصد		

در تعیین ارتباط بین شدت های مختلف بیماری COPD با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.389$  و  $X^2=6.3$ ). با این وجود با افزایش شدت بیماری COPD، فراوانی افراد مبتلا به اوستوپوروز، افزایش می یابد (جدول ۴-۹).

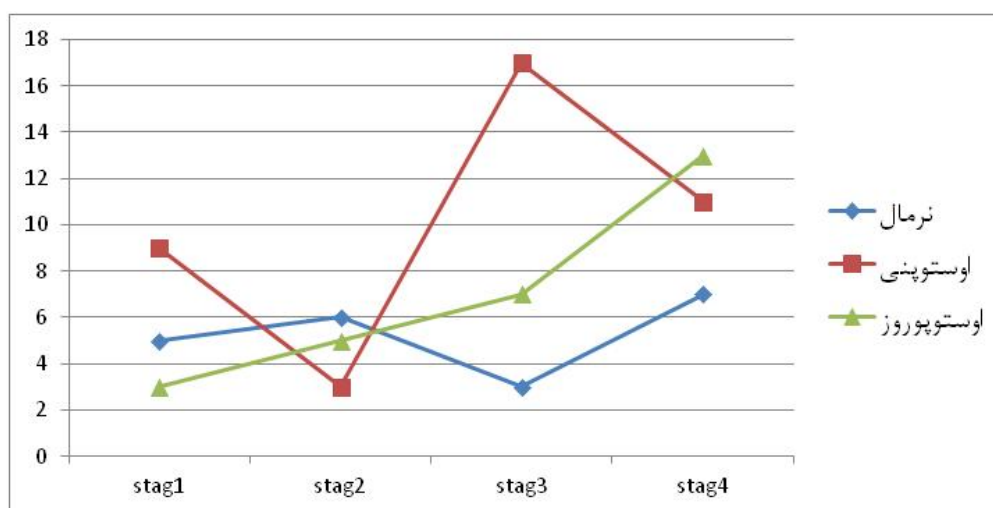
جدول ۴-۹: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب شدت بیماری COPD

کل	COPD						
	stag4	stag3	stag2	stag1			
۱۸	۸	۳	۱	۶	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۹	۳/۴	۱/۱	۶/۷	درصد		
۳۰	۹	۱۱	۶	۴	تعداد	اوستوپنی	
۳۳/۷	۱۰/۱	۱۲/۴	۶/۷	۴/۵	درصد		
۴۱	۱۴	۱۳	۷	۷	تعداد	اوستوپوروز	
۴۶/۱	۱۵/۷	۱۴/۶	۷/۹	۷/۹	درصد		
۸۹	۳۱	۲۷	۱۴	۱۷	تعداد	کل	
۱۰۰	۳۴/۸	۳۰/۳	۱۵/۷	۱۹/۱	درصد		

در تعیین ارتباط بین شدت های مختلف بیماری COPD با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور در افراد مورد مطالعه، ارتباط معنی داری بدست آمد ( $P.value=0.042$  و  $X^2=11.23$ ). با افزایش شدت بیماری COPD، فراوانی افراد مبتلا به اوستوپوروز، افزایش می یابد (جدول ۴-۱۰ و نمودار ۴-۴).

جدول ۴-۱۰: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب شدت بیماری COPD

کل	COPD					
	stag4	stag3	stag2	stag1		
۲۱	۷	۳	۶	۵	تعداد	پوکی استخوان بر اساس گردن فمور
۲۳/۶	۷/۹	۳/۴	۶/۷	۵/۶	درصد	
۴۰	۱۱	۱۷	۳	۹	تعداد	
۴۴/۹	۱۲/۴	۱۹/۱	۳/۴	۱۰/۱	درصد	
۲۸	۱۳	۷	۵	۳	تعداد	
۳۱/۵	۱۴/۶	۷/۹	۵/۶	۳/۴	درصد	
۸۹	۳۱	۲۷	۱۴	۱۷	تعداد	
۱۰۰	۳۴/۸	۳۰/۳	۱۵/۷	۱۹/۱	درصد	
					کل	



نمودار ۴-۴: اثر متقابل میزان ابتلا به بیماری پوکی استخوان در گردن فمور و شدت بیماری COPD



در تعیین ارتباط بین مصرف کورتون استنشاقی با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.451$  و  $X^2=1.59$ ). با این وجود با افزایش مصرف کورتون استنشاقی، فراوانی افراد از نرمال به اوستوپوروز، افزایش می‌یابد (جدول ۴-۱۱).

جدول ۴-۱۱: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب مصرف کورتون استنشاقی

کل	مصرف کورتون استنشاقی				
	دارد	ندارد			
۱۸	۱۷	۱	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۱۹/۱	۱/۱	درصد		
۳۰	۳۰	.	تعداد	اوستوپنی	
۳۳/۷	۳۳/۷	۰	درصد		
۴۱	۴۰	۱	تعداد	اوستوپوروز	
۴۶/۱	۴۴/۹	۱/۱	درصد		
۸۹	۸۷	۲	تعداد	کل	
۱۰۰	۹۷/۸	۲/۲	درصد		

در تعیین ارتباط بین مصرف کورتون استنشاقی با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.42$  و  $X^2=1.75$ ). با این وجود با افزایش مصرف کورتون استنشاقی، فراوانی افراد از نرمال به اوستوپوروز، افزایش می‌یابد (جدول ۴-۱۲).

جدول ۴-۱۲: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب مصرف کورتون استنشاقی

کل	مصرف کورتون استنشاقی				
	دارد	ندارد			
۲۱	۲۰	۱	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس گردن فمور
۲۳/۶	۲۲/۵	۱/۱	درصد		
۴۰	۴۰	۰	تعداد	اوستوپنی	
۴۴/۹	۴۴/۹	۰	درصد		
۲۸	۲۷	۱	تعداد	اوستوپوروز	
۳۱/۵	۳۰/۳	۱/۱	درصد		
۸۹	۸۷	۲	تعداد	کل	
۱۰۰	۹۷/۸	۲/۲	درصد		

در تعیین ارتباط بین میزان مصرف کورتیکواستروئید خوراکی با ابتلا به بیماری پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.47$ ) و ( $r=0.083$ ). ولی میزان مصرف کورتیکواستروئید خوراکی با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور ارتباط معنی دار مستقیم داشت ( $P.value=0.015$  و  $r=0.26$ ).

در تعیین ارتباط بین مصرف بودزوناید با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.895$  و  $X^2=0.223$ ). افراد مبتلا به اوستوپنی و اوستوپوروز با عدم مصرف بودزوناید، (به ترتیب  $29/2$  و  $41/6$  درصد) بیشترین فراوانی را داشت می‌یابد (جدول ۴-۱۳).

جدول ۴-۱۳: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب مصرف بودزوناید

کل	مصرف بودزوناید			
	دارد	ندارد		
۱۸	۲	۱۶	تعداد	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۲/۲	۱۸	درصد	
۳۰	۴	۲۶	تعداد	
۳۳/۷	۴/۵	۲۹/۲	درصد	
۴۱	۴	۳۷	تعداد	
۴۶/۱	۴/۵	۴۱/۶	درصد	
۸۹	۱۰	۷۹	تعداد	
۱۰۰	۱۱/۲	۸۸/۸	درصد	
			کل	

در تعیین ارتباط بین مصرف بودزوناید با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.69$  و  $X^2=0.73$ ). افراد مبتلا به اوستوپنی و اوستوپوروز با عدم مصرف بودزوناید، (به ترتیب ۳۹/۳ و ۲۹/۲ درصد) بیشترین فراوانی را داشت می‌یابد (جدول ۴-۱۴).

جدول ۴-۱۴: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب مصرف بودزوناید

کل	مصرف بودزوناید				
	دارد	ندارد			
۲۱	۳	۱۸	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس گردن فemor
۲۳/۶	۳/۴	۲۰/۲	درصد		
۴۰	۵	۳۵	تعداد	اوستوپنی	
۴۴/۹	۵/۶	۳۹/۳	درصد		
۲۸	۲	۲۶	تعداد	اوستوپوروز	
۳۱/۵	۲/۲	۲۹/۲	درصد		
۸۹	۱۰	۷۹	تعداد	کل	
۱۰۰	۱۱/۲	۸۸/۸	درصد		

در تعیین ارتباط بین نوع شغل با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری در افراد مورد مطالعه، هیچگونه ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P.value=0.48$  و  $X^2=5.5$ ) (جدول ۴-۱۵). این نتیجه ارتباط بین نوع شغل با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور ( $P.value=0.309$  و  $X^2=7.13$ ) (جدول ۴-۱۶) نیز صادق بود.

جدول ۴-۱۵: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بر حسب شغل

کل	شغل						
	کارگر	کشاورز	آزاد	کارمند			
۱۸	۱	۴	۱۲	۱	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری
۲۰/۲	۱/۱	۴/۵	۱۳/۵	۱/۱	درصد		
۳۰	۱	۶	۱۷	۶	تعداد	اوستوپنی	
۳۳/۷	۱/۱	۶/۷	۱۹/۱	۶/۷	درصد		
۴۱	۶	۱۰	۱۹	۶	تعداد	اوستوپوروز	
۴۶/۱	۶/۷	۱۱/۲	۲۱/۳	۶/۷	درصد		
۸۹	۸	۲۰	۴۸	۱۳	تعداد	کل	
۱۰۰	۹	۲۲/۵	۵۳/۹	۱۴/۶	درصد		

جدول ۴-۱۶: فراوانی پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور بر حسب شغل

کل	شغل						
	کارگر	کشاورز	آزاد	کارمند			
۲۱	۲	۵	۱۰	۴	تعداد	نرمال	پوکی استخوان بر اساس گردن فemor
۲۳/۶	۲/۲	۵/۶	۱۱/۲	۴/۵	درصد		
۴۰	۱	۹	۲۶	۴	تعداد	اوستوپنی	
۴۴/۹	۱/۱	۱۰/۱	۲۹/۲	۴/۵	درصد		
۲۸	۵	۶	۱۲	۵	تعداد	اوستوپوروز	
۳۱/۵	۵/۶	۶/۷	۱۳/۵	۵/۶	درصد		
۸۹	۸	۲۰	۴۸	۱۳	تعداد	کل	
۱۰۰	۹	۲۲/۵	۵۳/۹	۱۴/۶	درصد		

با توجه به اینکه پرونده‌های بیماران مورد بررسی از سال ۱۳۸۵ و بعد از آن بود، لذا دفعات بستری و مدت زمان ابتلاء به COPD فقط بر اساس پرسشنامه اطلاعات اولیه پر گردید که ۱۰ مورد سابقه بستری با علت نامعلوم و بدون خلاصه پرونده داشتند. به همین علت، تعیین ارتباط بین دفعات بستری در بیمارستان بدلیل تشدید بیماری ریوی با پوکی استخوان و تعیین ارتباط بین مدت زمان ابتلاء به COPD با پوکی استخوان در افراد مورد مطالعه میسر نگردید.



## فصل پنجم

### بحث و نتیجه گیری



## فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

### ۵-۱) بحث

در این آزمایش میانگین سن بیماران مورد بررسی  $69 \pm 6$  سال بود. متوسط شاخص توده بدن (BMI)  $22/2 \pm 4/17$  کیلوگرم بر متر مربع بود. در این میان، ۶۴ درصد افراد دارای شاخص توده بدن نرمال بوده و ۲۲/۵ درصد نیز فقط دارای اضافه وزن بودند. بیماران از نظر ابتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی ۱۵/۷ درصد GOLD II، ۳۰/۳ درصد GOLD III و ۳۴/۸ درصد آنها نیز GOLD IV بودند. میانگین BMC فقرات کمری  $60/3 \pm 12/4$  گرم و میانگین BMC گردن فمور  $3/8 \pm 0/78$  گرم بدست آمد. میانگین BMD فقرات کمری  $0/85 \pm 0/15$  گرم بر سانتی متر مربع و میانگین BMD گردن فمور  $0/7 \pm 0/12$  گرم بر سانتی متر مربع بدست آمد. از نظر نمره T اسپینال، ۴۶/۱ درصد بیماران مبتلا به اوستوپوروز بوده و ۳۳/۷ درصد بیماران نیز استئوپنی داشتند. ۲۰/۲ درصد بیماران نیز نرمال بودند. از نظر نمره T گردن فمور، ۴۴/۹ درصد بیماران مبتلا به اوستوپوروز بوده و ۳۱/۵ درصد بیماران نیز استئوپنی داشتند. ۲۳/۶ درصد بیماران نیز نرمال بودند. ارتباط بین میزان مصرف سیگار (Pack year)، BMI، سن و نوع شغل با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری معنی دار نبود.

میزان شیوع بیماری اوستوپوروز و استئوپنی از نظر نمره T اسپینال به ترتیب ۴۶/۱ درصد و ۳۳/۷ درصد (جمعاً ۷۹/۸٪) بدست آمد. همچنین میزان شیوع بیماری اوستوپوروز و استئوپنی از نظر نمره T گردن فمور به ترتیب ۴۴/۹ درصد و ۳۱/۵ درصد (جمعاً ۷۶/۴٪) بدست آمد. Jorgensen و همکاران (2007) در یک مطالعه مقطعی، شیوع پوکی استخوان را در بیماران مبتلا به بیماری انسداد ریوی مزمن که به وسیله گلوکوکورتیکوئید (glucocorticoid) تحت درمان بودند، ۶۸ درصد (استئوپروز یا استئوپنی) بدست آوردند. که



کمتر از نتیجه مطالعه حاضر بود. Verboom و همکاران در سال ۲۰۰۹ نیز در یک مطالعه مقطعی که روی ۵۵۴ بیمار مبتلا به COPD انجام دادند، ۲۱٪ بیماران مبتلا، استئوپروز و ۴۱٪ درصد آنها استئوپنی داشتند. در مطالعه حاضر بین میزان BMI و پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور، ارتباط معنی داری بدست آمد. به گونه ای که با کاهش میزان BMI، میزان شدت پوکی استخوان افزایش می یابد. با این وجود هیچگونه ارتباطی بین میزان BMI و پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری بدست نیامد. مشابه چنین نتیجه ای در مطالعات Bolton و همکاران (۲۰۰۸) بدست آمد. آنها نتیجه گرفتند که بیمارانی که BMI پایین تری دارند ریسک بالاتری برای استئوپروز دارند. در این مورد Wieze و همکاران (۲۰۰۷) نیز به همین نتیجه رسیدند. آنها دریافتند که بیماران دارای شاخص توده بدنی پایین، ۴/۷ برابر بیشتر از سایر بیماران مبتلا به COPD که شاخص توده بدنی طبیعی دارند مبتلا به پوکی استخوان می شوند.

در این تحقیق شدت های مختلف بیماری COPD با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور، ارتباط معنی داری نشان داد. به طوریکه با افزایش شدت بیماری COPD، فراوانی افراد مبتلا به اوستوپوروز، افزایش می یابد. ولی شدت های مختلف بیماری COPD با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری، ارتباط معنی داری نشان نداد. در این مورد kjensli و همکارانش (۲۰۰۶) در یک مطالعه مقطعی که روی ۸۸ بیمار مبتلا به COPD در کشور نروژ انجام دادند، دریافتند که دانسیته استخوانی در بیماران مبتلا به COPD پایین است و میزان افت آن با افزایش شدت بیماری افزایش می یابد.

همچنین در این تحقیق بین میزان مصرف کورتیکواستروئید خوراکی با پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور، ارتباط معنی داری بدست آمد. به طوری که این رابطه مستقیم بوده و با افزایش میزان مصرف کورتیکواستروئید خوراکی، میزان ریسک پوکی استخوان افزایش می یابد. ولی بین میزان مصرف کورتیکواستروئید خوراکی با پوکی استخوان بر اساس نمره T فقرات کمری، ارتباط معنی داری بدست نیامد. از طرف دیگر همچنین هیچگونه ارتباطی بین مصرف کورتون استنشاقی و بودزوناید با پوکی استخوان در هر

دو ناحیه بدست نیامد. Nuti و همکاران (2009) مطالعه‌ای را با هدف بررسی شیوع شکستگی‌های فقرات کمری و بررسی عوامل اصلی آن در بیماران مبتلا به COPD انجام دادند، دریافتند که شدت COPD و درمان گلوکوکورتیکوئید با هر دو روش استنشاقی و خوراکی باعث افزایش خطر شکستگی مهره می‌گردد. نتایج این آزمایش نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به COPD، خطر شکستگی فقرات کمری به مقدار زیادی با شدت بیماری ارتباط دارد. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها از جمله عوامل افزایش ریسک می‌باشند. همچنین Casado دریافتند که درمان با گلوکوکورتیکوئید و شدت COPD با همدیگر ارتباط دارند. Dam و همکاران (2010) تحقیقی را با هدف تعیین ارتباط بین BMD و شکستگی استخوان با ابتلا به COPD یا آسم در مردهای سالخورده انجام دادند. افرادی که برای COPD یا آسم، کورتیکواستروئید مصرف می‌نمودند دارای پایین‌ترین مقدار BMD بودند و میزان ریسک اوستوپوروز مفاصل در آنها در مقایسه با افراد بدون COPD یا آسم دو برابر بود.

## ۵-۲) نتیجه گیری کلی:

تعیین پوکی استخوان بر اساس نمره T گردن فمور دارای دقت بالای تشخیصی بوده و پیشنهاد می‌گردد از DEXA در این ناحیه جهت کاهش هزینه‌های درمانی استفاده گردد. به منظور جلوگیری از کاهش میزان تراکم استخوان، از کورتون استنشاقی به طور مرتب استفاده گردد تا میزان حملات بیماری و استفاده از کورتون خوراکی کاهش یابد.

## ۵-۳) پیشنهادات:

- ✓ با توجه به شیوع بالای پوکی استخوان در بیماران مبتلا به COPD، پیشنهاد می‌شود درمان پیشگیری مانند ویتامین D، کلسیم و بیس فسفونات شروع گردد.
- ✓ در صورت نیاز به انجام آزمایش DEXA، تعیین تراکم استخوان در ناحیه گردن فمور در جهت کاهش هزینه درمان، کافی خواهد بود.
- ✓ با توجه به عدم معنی داری پوکی استخوان بر اساس فقرات کمری با صفات مورد بررسی، پیشنهاد می‌شود روشهای تشخیصی دیگری جایگزین آن گردد.

- 1) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6):532-555.
- 2) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524):1747-1757.
- 3) Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9063):1436-1442.
- 4) Hoeymans N., Gommer A.M., Poos M.J.J.C. Wat is de ziektelast in Nederland? <http://www.nationaalkompas.nl> [ 2010 [cited 2010 Aug. 16];
- 5) Landelijke LMR-informatie. <http://www.prismant.nl> [ 2010
- 6) Nederlandse longstichting. Longziekten Feiten en Cijfers 2008. 2008.
- 7) Hoogendoorn M, van Wetering CR, Schols AM, Rutten-van Molken M.P.M.H., -based COPD management (INTERCOM) cost-effective? *Eur Respir J* 2010; 35:79-87.
- 8) Mannino DM, Kiriz VA. Changing the burden of COPD mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(3):219-233.
- 9) McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62(5):411-415.
- 10) Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9):972-977.
- 11) Janssen DJ, Spruit MA, Leue C, Gijzen C, Hameleers H, Schols JM et al. Symptoms of anxiety and depression in COPD patients entering pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis* 2010; 7(3):147-157.
- 12) Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134(4 Suppl):43S-56S.

- 13) Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97(2):115-122.
- 14) Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733-743.
- 15) Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(5):1229-1239.
- 16) Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589):786-796.
- 17) Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645-2653.
- 18) Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1304-1309.
- 19) Grashoff WF, Sont JK, Sterk PJ, Hiemstra PS, de Boer WI, Stolk J et al. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am J Pathol* 1997; 151(6):1785-1790.
- 20) Kranenburg AR, Willems-Widyastuti A, Moori WJ, Sterk PJ, Alagappan VK, de Boer WI et al. Enhanced bronchial expression of extracellular matrix proteins in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(5):725-735.
- 21) Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(2):265-271.
- 22) Saetta M, Di SA, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1):822-826.
- 23) Barnes PJ. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* 2004; 1(1):59-70.

- 24) Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121(5 Suppl):151S-155S.
- 25) Demedts IK, Bracke KR, Van PG, Testelmans D, Verleden GM, Vermassen FE et al. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(10):998-1005.
- 26) Kelsen SG, Aksoy MO, Georgy M, Hershman R, Ji R, Li X et al. Lymphoid follicle cells in chronic obstructive pulmonary disease overexpress the chemokine receptor CXCR3. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9):799-805.
- 27) Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):711-717.
- 28) Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360(23):2445-2454.
- 29) Polverino F, Baraldo S, Bazzan E, Agostini S, Turato G, Lunardi F et al. A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(8):1011-1019.
- 30) Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8):638-647.
- 31) Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5):598-604.
- 32) Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
- 33) Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D et al. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5(4):235-256.

- 34) Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160(17):2653-2658.
- 35) Di MF, Verga M, Reggente M, Maria CF, Santus P, Blasi F et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100(10):1767-1774.
- 36) Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35(5):457-459.
- 37) Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25(4):226-232.
- 38) Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1):53-59.
- 39) Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(12):1259-1265.
- 40) Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121(2):609-620.
- 41) Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, Pagani M, Rossi G, Costa F et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with co-morbidities. *Eur Respir J* 2010.
- 42) Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:962-969.
- 43) Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2009; 34(1):95-102.
- 44) Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007; 7:13.
- 45) WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and Management of Osteoporosis: report of a WHO scientific group. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_921.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf) [ 2007

- 46) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-1259.
- 47) 2007 official positions of The International Society For Clinical Densitometry. 2008. 10-7-2008. Ref Type: Internet Communication
- 48) Boyanov M. Estimation of lumbar spine bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry: standard anteroposterior scans vs sub-regional analyses of whole-body scans. *Br J Radiol* 2008; 81(968):637-642.
- 49) Genant HK, Wu CY, van KC, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9):1137-1148.
- 50) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12):767-773.
- 51) Schuit SC, van der KM, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1):195-202.
- 52) Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1215-1220.
- 53) Melton LJ, III, Therneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: the influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int* 1998; 8(1):68-74.
- 54) CBO Richtlijn Osteoporose en Fractuur Preventie. Derde herziening (2011). <http://www.cbo.nl/Downloads/1318/Definitieve%20richtlijn%20osteoporose%2028-04-2011.pdf> [ 2011]
- 55) Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures. How determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007; 28:151-164.
- 56) Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol* 2009; 201(3):309-320.



- 57) Patel MS, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *N Engl J Med* 2002; 346(20):1572-1574.
- 58) Boivin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4199-4205.
- 59) Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006; 17(3):319-336.
- 60) Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12):1286-1293.
- 61) Heijckmann AC, Huijberts MS, de VJ, Menheere PP, van d, V, Kruseman AC et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24(1):51-58.
- 62) Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, Geusens P, de VJ, Menheere PP et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(8):740-747.
- 63) Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292(4):490-495.
- 64) Bon JM, Zhang Y, Duncan SR, Pilewski JM, Zaldonis D, Zeevi A et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 7:186-191.
- 65) Dubois EF, Roder E, Dekhuijzen PN, Zwinderman AE, Schweitzer DH. Dual energy X-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoid regimens. *Chest* 2002; 121(5):1456-1463.
- 66) Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest* 2004; 125(5):1859-
- 67) Goldstein MF, Fallon JJ, Jr., Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116(6):1733-1749.

- 68) Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94(11):1079-1084.
- 69) Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007; 18(9):1197-1202.
- 70) Bikle DD, Halloran B, Fong L, Steinbach L, Shellito J. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(2):456-461.
- 71) Dimai HP, Domej W, Leb G, Lau KH. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 2001; 16(11):2132-2141.
- 72) Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2007; 40(2):493-497.
- 73) Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, Gharib SA, Loehr LR, Marcianti KD et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet* 2010; 42(1):45-52.
- 74) Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T et al. New sequence variants associated with bone mineral density. *Nat Genet* 2009; 41(1):15-17.
- 75) Bapoj SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest* 2007; 132(5):1637-1645.

۷۶) روح الهی ف. نگاهی به شیوع بیماری پوکی استخوان در دنیا و ایران. *مجله سلامت همشهری*،

۱۳۸۵، شماره ۴۱۵۰.

- 77) Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index and gonadal function. *Chest* 1999; 116: 1616- 1624.

78) Charlene EE, Kristine EE, Earl B, Harry KG, Wei JG, Dennis EN. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease . Am J Respir Crit Care Med Vol 157. pp 704–709, 2000.

79) Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. Chest 2002; 122: 1949- 1955.

80) Naghshin R, Javadzadeh A, Javad Mousavi SA, Adeli SH, Heydari A. Comparison of the Osteoporosis between Male Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tanaffos (2004) 3(9), 13-18

81) Casado E, Larrosa M, Naval E, Gallego M, Gómez A, Domingo C, Gratacós J. Osteoporosis in men with chronic obstructive pulmonary disease. Utility of phalangeal densitometry (AccuDEXA) as a screening method. Reumatol Clin. 2005 Jun;1(1):7-11

۸۲) جواد موسوی ع، زواره ای ف، شیرانی ف. بررسی شیوع بیماری پوکی استخوان در بیماران مرد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران. دوره دوازدهم/ شماره ۴۹ / زمستان

۱۳۸۴.

83) Kjensli, P. Mowin, ms, et al. low bone mineral density and severity of chronic obstructive pulmonary disease: Available online 13 October 2006

84) Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—A cross sectional study. Respiratory Medicine (2007) 101, 177–185

85) Wieze M.H. de Greef.P.J.wyksta. J. B wempe. Low Bone Mineral density in COPD patient relative to worse lung function, low weight & decreased fat-free mass international osteoporosis foundation of nutritional osteoporosis foundation 2007, 18: 1197- 1202

86) Bolton C.E. , Cannings- John R. et al. What community measurement can be used to predict bone disease in patients with COPD. Respiratory Medicine journal 2008; 102, 651- 657.

87) Graat-Verboom L., Spruit M.A., et al. Correlates in chronic obstructive pulmonary Disease: An underestimated systemic component. Respiratory Medicine journal 2009; 103, 1143- 1151.

- 88) Graat-Verboom L., Wouters E.F.M., et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respiratory Journal* 2009; 34,209- 218.
- 89) Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G, Gonnelli S. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* (2009) 20:989–998.
- 90) Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, Connie Valdez1 The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2009;4 267–277.
- 91) Shepherd AJ, Alvah RC, Ray L. Determining Risk of Vertebral Osteoporosis in Men: Validation of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score. *JABFM* , 2010 Vol. 23 No. 2
- 92) Verboom LG, Spruit MA, Ben EEM, Smeenk FW, Martens EJ, Lunde R, Wouters FM. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Yearbook of Pulmonary Disease*, Volume 2010, 2010, Pages 106-107.
- 93) Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int*. 2010; 21(8): 1341–1349.
- 94) Respir, C. osteoporosis prevalence & associated factor in patient with COPD., 2011 56 (7): 96 1- 8.
- 95) Gajanan S., Karanji J, Mathew I. Association of copd and osteoporosis --A clinical review. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences* ISSN: 2277-2103. 2011 Vol. 1 (1).
- 96) Duckers JM , Evans BAJ, Fraser WD, Stone MD, Bolton CE, Shale DJ. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2011, 12:101.
- 97) Bhattacharyya P, Paul R, Ghosh M, Dey R, Barooah N, Islam S, Acharya D, Nag S, Bardhan S. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients. *Lung India*. 2011 Jul-Sep; 28(3): 184–186.

- 98) Morden NE, Sullivan SD, Bartle B, Lee TA. Skeletal health in men with chronic lung disease: rates of testing, treatment, and fractures. *Osteoporos Int.* 2011 June; 22(6): 1855–1862.
- 99) Ogura TH, Asano K, Tomomatsu K, Miyata J, Ohmori N, Kodama M, Ueda S, Takihara T, Tanaka K, Kamiishi N, Suzuki Y, Fukunaga K, Oguma T, Sayama K, Betsuyaku T. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD.* 2012 Aug;9(4):332-7.

(٧) ضمائم

## Abstract

**Background:** Osteoporosis is one of the most important problems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Fractures are the aftermath of osteoporosis which it makes worst living conditions in these patients. The association between these two diseases has been demonstrated in some studies. The aim of this study was to determine the prevalence of osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Materials and methods:** This cross-sectional study was conducted on 90 patients with COPD. Demographic information about age, occupation, medical history, height, weight, smoking and glucocorticoid levels were recorded in a questionnaire. The lung volume and pulmonary function was measured by Chest- spirometry and classification of patients was done according to the criteria of the International Classification of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). BMD was measured by using Dual Energy X ray Absorbtion (DEXA) in the lumbar spine and hip. T-Score method was used to determine the rate of bone loss.

**Results:** The age mean of patients was  $69 \pm 6$  years. The mean body mass index (BMI) was  $22.2 \pm 4.17 \text{ m}^2$ . Meanwhile, 64% of patients had normal BMI and 22.5% of those were overweight. Patients with chronic obstructive pulmonary disease were 15.7% GOLD II, 30.3% GOLD III and 34.8% GOLD IV. Average Spain BMC was  $60.3 \pm 12.4 \text{ g}$  and mean femoral neck BMC was  $3.8 \pm 0.78 \text{ g}$ . Average Spain and femoral neck BMD were  $0.85 \pm 0.15$  and  $0.7 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$ , respectively. With spinal T score, 46.1% of patients were osteoporosis and 33.7% had osteopenia. Also 20.2% of the patients were normal. With the femoral neck T score, 44.9% of patients were osteoporosis and 31.5% of patients had osteopenia. Also 23.6% of the patients were normal. The relationship between smoking rates (Pack year), BMI, age, severity of COPD, inhaled corticosteroid using, using of budesonide and occupation with T-Spain osteoporosis were not significant. Between BMI, severity of COPD and oral corticosteroid with osteoporosis were found significant association based on femoral neck T score.

**Conclusions:** Osteoporosis on the base of femoral neck T score has the highest diagnostic accuracy and recommended that DEXA be used in this area to reduce health care costs. To prevent of bone mineral density loss, it is recommended that, inhaled corticosteroids is regularly used to reduce disease exacerbations and oral corticosteroid using.

**Key words:** Osteoporosis, COPD, BMI, BMC, BMD



**Qazvin University of Medical Sciences**  
**Faculty of Medicine**

**Title:**

**Prevalence of osteoporosis and its associated factor in  
men with chronic obstructive pulmonary disease**

**Supervisor:**

**Dr. Mohammad Ali Zohal**

**Advisors:**

**Dr. Mahnaz Abbasi & Dr. Zuhreh Yazdi**

**By:**

**Dr. Banafsheh Atapour Asyabar**

**2013**